

**Untersuchungen über den Einfluß von Biotin
auf den Fett-, Kohlenhydrat- und
Intermediärstoffwechsel bei Gesunden,
Diabetikern und Arteriosklerotikern**

Frankfurt/M.

Harro Schirmer

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554805_0050

Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik
Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. Ferdinand H o f f

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON BIOTIN
AUF DEN FETT-, KOHLENHYDRAT- UND INTERMEDIARSTOFFWECHSEL
BEI GESUNDEN, DIABETIKERN UND ARTERIOSKLEROTIKERN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

Der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Harro Schirmer, Kassel

1965

Dekan ; Professor Dr. H. Frick

Referent ; Priv. Doz. Dr. E. Böhle

Korreferent ; Professor Dr. J. Frey

Tag der mündlichen Prüfung : 16. August 1965



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	2
A. Historisches über Biotin	2
B. Zur Physiologie des Biotins	4
a) Vorkommen	4
b) Tierexperimentelle Untersuchungen	5
c) In vitro-Versuche	8
d) Biotinwirkungen beim Menschen	12
C. Fragestellung	14
II. Material und Versuchsanordnung	19
III. Untersuchungsmethoden	21
IV. Ergebnisse	25
Versuchsreihe A (Tabellen)	25
Versuchsreihe B (Tabellen)	33
1.) Das Verhalten der Lipide und Stoffwechsel- zwischenprodukte des Blutes nach Biotinin- jektion	43
2.) Das Verhalten der Lipide und Stoffwechsel- zwischenprodukte im Blut nach Fettbelastung und Biotininjektion	46
V. Diskussion	49
VI. Zusammenfassung	56
VII. Literaturverzeichnis	58

I. Einleitung

A. Historisches über Biotin

Im Jahre 1935 gelang es erstmals Kögl u. Tönnis (44), einen Wirkstoff darzustellen, dessen Existenz schon lange vorher von verschiedenen Forschern vermutet worden war.

Bereits in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts war es zu einem Streit zwischen Liebig und Pasteur gekommen. Pasteur hatte 1860 in seiner Untersuchung "Mémoire sur la Fermentation alcoolique" (68) behauptet, daß die Hefe zu ihrem Wachstum nur ihre Asche, Ammonsalz und einen vergärenden Zucker benötige. Liebig (57) fand jedoch 1869, daß die Hefen unter den von Pasteur genannten Bedingungen weder Gärung noch Wachstum zeigten. Der Tod Liebigs im Jahre 1873 setzte diesem Streit ein vorläufiges Ende, und Pasteurs Ansicht wurde als alleingültige Schulmeinung anerkannt.

Erst 1901 widersprach Wildiers (100) dieser Auffassung, nachdem er festgestellt hatte, daß Hefe für ihr optimales Wachstum neben den bekannten Nährstoffen einen besonderen Wirkstoff benötigt. Er nannte ihn damals Bios. Schon kurze Zeit später erwies sich, daß Bios einen Komplex von mehreren Stoffen darstellte (Fulmer 1923) (25). Lucas (58) trennte 1924 den Wirkstoff in zwei Komponenten, Bios I und Bios II. Boas (10) fand 1927, daß gewisse Nahrungsmittel eine Substanz enthalten, welche die von Batemann (5) 1916 entdeckte toxische Eigenschaft des Hühnereiweißes - heute als Avidin bekannt - verhütet. 1928 konnte Eastcott (19) das Bios I mit d-Inosit identifizieren. Miller (63) zeigte 1933, daß Bios II wiederum aus wenigstens zwei Fraktionen besteht, von denen eine, nämlich das Bios II b, an Kohle adsor-

bierbar war. 1931 stellte auch György (33) die Notwendigkeit des Boas'schen Faktors X fest und gab ihm wegen seiner offensichtlichen Wirkung auf Hautveränderungen den Namen Vitamin H. Ein 1933 von Allison und Mitarbeiter (3) entdeckter wachstumstimulierender Faktor für *Rhizobium trifolii* erhielt den Namen Coenzym-R. Ein Antieißschaden-Faktor wurde von Lease (49) und Parsons (67) beschrieben. Jenes Bios II wurde dann 1935 von Kögl u. Mitarbeiter (44) aus großen Mengen Hühnereigelb in sehr langwierigen Versuchen isoliert und aufgrund der besonderen biologischen Eigenschaften B I O T I N genannt.

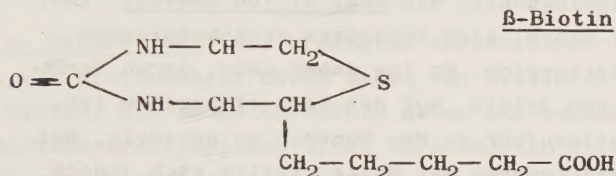
Seit der ersten Erwähnung Wildiers (100) im Jahre 1901 waren somit im Laufe der Jahrzehnte eine große Anzahl von Synonymen für ein und denselben Wirkstoff Biotin entstanden:

Bios II (Lucas)
Faktor X (Boas)
Vitamin H (György)
Coenzym-R (Allison u. Mitarbeiter)
Bios II b (Miller)
Anti-eggwhite-injury Faktor (Learse, Parsons)
Faktor W (Elvehjem)
Vitamin Bw (Lunde und Kringstad)
S-Faktor (Marshall)

Erst verhältnismäßig spät konnte ihre Identität nachgewiesen werden. Diese Tatsache spricht jedoch für die Vielfalt der biologischen Wirkungen des Biotins und sein ubiquitäres Vorkommen im Tier- und Pflanzenreich.

Allerdings war die chemische Zusammensetzung noch unbekannt. Zunächst wurde 1941 von Kögl eine erste empirische Summenformel mit $C_{11}H_{18}O_5N_2S$ angegeben. Von den zur Diskussion stehenden Konstitutionsformeln konnten

aufgrund verschiedener chemischer Eigentümlichkeiten fünf in die engere Wahl gezogen werden. Hiervon blieb schließlich 1945 die folgende Strukturformel als die einzig mögliche übrig:



Nachdem sie schon 1942 von Du Vigneaud, Hofmann u. Melville (92) in einer gegenüber der Kögl'schen etwas modifizierten Form angegeben war, konnte sie endgültig 1943 von Harris, Wolf, Mozingo u. Folkers (35) sowie unabhängig davon 1945 von Grüssner, Bourquin u. Schnider (32) durch Synthesen bewiesen werden.

b. Zur Physiologie des biotins

a) Vorkommen

Wie inzwischen von vielen Seiten gezeigt worden ist, kommt biotin in der belebten Natur weit verbreitet vor.

Im Pflanzenreich sind meristamatische Gewebe die biotinreichsten. Es ließ sich sogar nachweisen, daß die Wurzeln höherer Pflanzen Biotin in den Boden abgeben. Diese Tatsache, wie auch die Feststellung, daß Biotin infolge seiner Widerstandsfähigkeit gegen physikalische Einflüsse bei dem Verrottungsprozeß nicht zerstört wird, erklärt die hohe Vitamin H-Wirksamkeit der colloiden Huminstoffe. Wegen seiner außerordentlichen physiologi-

schen Wirksamkeit weisen jedoch Gewebe mit hohem Biotingehalt nur Mengen bis 0,0001 % auf.

Bei den Säugetieren finden wir in der Leber, den Nieren und in den embryonalen Geweben den höchsten Biotingehalt. Wie Kögl u. von Hasselt (45) gezeigt haben, sind besonders auch Neoplasmen sehr biotinreich. Es lag daher nahe, durch Verfüttierung von Avidin, auf das noch einzugehen ist, die Biotinzufuhr zu den Tumoren zu drosseln. Bei Buttergelbtumoren der Ratte stellte sich jedoch heraus, daß die untersuchten Tumoren auch bei relativem Biotinmangel nicht in ihrem Wachstum gehemmt wurden.

Das eben erwähnte Avidin spielte in der Biotinfor-schung eine große Rolle. Avidin, abgeleitet von Avidalbumin, ist ein natürlich, hauptsächlich in rohem Hühnereiweiß vorkommender Antagonist des Biotins. Beide verbinden sich zu einem Komplex und zwar in stöchiometrischem Verhältnis, wodurch die Biotinwirkung aufgehoben wird. Dieser Komplex läßt sich durch Wärme und UV-Bestrahlung, nicht aber durch Fermente oder Dialyse wieder aufspalten, ohne daß die Aktivität beider Komponenten geschädigt worden ist. Bei parenteraler Zufuhr dieses Komplexes kann er im Körper gespalten werden, so daß wirksames Biotin frei wird.

b) Tierexperimentelle Untersuchungen

J. Fraenkel-Conrat u. H. Fraenkel-Conrat (24) verabreichten radioaktives Biotin in Form eines Komplexes mit Avidin und fanden eine Ausscheidung von freiem Biotin in einer Zeitspanne von drei bis fünf Tagen. Außerdem wurden kleine Mengen des verabreichten Radiobiotins nach den Versuchen nur in der Leber wiedergefunden, nicht dagegen in anderen Organen.

Wie schon 1927 von Boas (10) beschrieben, ließen

sich durch Verfütterung von Eiklar an Ratten bei diesen Biotinmangelsymptome, charakterisiert durch eine generalisierte, exfoliative Dermatitis, kängeruähnliche Haltung und das sogenannte Brillenauge hervorrufen.

Okey u. Mitarbeiter (66) erzeugten verschiedene Grade von Biotinmangel durch Gaben von avidinreichen Diäten. Sie sahen daraufhin neben den bekannten Biotinmangelsymptomen einen verminderten Fett- und besonders Cholesteringehalt der Leber. Bei schweren Mangelzuständen schmolzen die Fettdepots der Haut und der Eingeweide stark zusammen. Biotinzusätze zur Diät führten zur Auffüllung des Fettes in die Haut- und Eingeweidedepots sowie in die Leber. Bei Ratten, die mit einer cholesterinangereicherten Nahrung und hohen Dosen Biotin gefüttert worden waren, fanden sich eineinhalb- bis dreimal höhere Leber-Fettsäurenwerte und sechs- bis achtmal höhere Leber-Gesamtcholesterinwerte als bei Ratten, die eine ähnliche, aber cholesterinfreie Diät erhalten hatten. Der größere Anteil der Cholesterinvermehrung ging zu Lasten des freien Anteils. Die gleichen Nahrungsmengen, aber arm an Biotin und reich an Cholesterin, jedoch ohne zusätzliches Biotin bewirkten keine Speicherung von Fett oder Cholesterin in der Leber. Im Hinblick auf die Tatsache, daß bei Biotinmangel die Cholesterinester trotz hoher Dosen von Cholesterin in stärkerem Maße vermindert sind, wird die Möglichkeit erwogen, daß Biotin hauptsächlich bei der Veresterung und vielleicht sogar bei der Bildung und Speicherung der Fettsäuren und nur nebensächlich bei der Einlagerung von Cholesterin eine Rolle spielt.

Gavin u. Mc Henry (27) führten 1941 den Begriff der Biotin-Fettleber ein. Sie stellten bei Versuchen

mit Ratten fest, daß Biotin zusammen mit Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin und Pantothensäure verabfolgt, eine durch hohen Cholesteringehalt charakterisierte Fettleber verursacht. Diese Biotin-Fettleber konnte durch gleichzeitige Verfütterung von Eiklar, Lipocaic oder Inositol, dagegen nicht durch Cholinverabfolgung verhindert werden.

Im Widerspruch dazu zeigten Best u. Mitarbeiter (8), daß Biotin nicht regelmäßig eine Fettleber erzeuge, und wenn sich eine Fettleber entwickle, diese keine Ablagerung von bevorzugt Cholesterinestern in die Leber zeige. Sie wiesen außerdem nach, daß Inositol keinen ausgeprägten Effekt auf gebundenes Cholesterin habe, und eine bei Gaben von Biotin beobachtete Fettleber auf keinen Fall gegen Cholin unempfindlich sei; Inositol wirke in der gleichen Richtung wie Cholin; letztgenanntem sei jedoch ein wesentlich stärker wirksamer lipotroper Effekt zuzusprechen. Auch das gewöhnlich konstante Verhältnis von Cholesterinestern zu Neutralfetten in der Leber bleibe nach Biotin unverändert, ebenso wie der absolute Gehalt von freiem Cholesterin und Phospholipiden. Best u. Mitarbeiter forderten daher 1946, den Begriff der Biotin-Fettleber fallenzulassen.

Gram u. Okey (30) verabreichten normal ernährten und Biotinmangelratten markiertes Acetat intraperitoneal. Bei den Mangeltieren wurde die Essigsäure zu Kohlendioxyd oxydiert und in Glykogen umgewandelt, bei den normalen Ratten hingegen bildeten sich aus Acetat Cholesterin und Lipide.

Bei in vitro-Versuchen konnten del Vecchio u. Orongo (91) keine Änderung des Serumcholesterinspiegels durch Biotin feststellen.

Nach Kennedy (41) soll Biotin für die Fertilität und Laktation der Ratten von Bedeutung sein. Wie überhaupt die Karenzversuche an den Tieren, besonders den Ratten, durch das Auftreten der äußerlich leicht festzustellenden Hautsymptome wegweisend in der Erforschung des Biotins waren (Vitamin H !).

Rossi u. Mitarbeiter (73) fanden bei Biotinmangelratten Veränderungen in der Stärke der Acetyl-Coenzym A-Bildung. Im Anfangsstadium ist die Acetyl-Coenzym A-Bildung aus langkettigen Fettsäuren erhöht, die Produktion aus kurzkettigen Fettsäuren unverändert. In späteren Stadien der Biotin-Avitaminose ist die Acetyl-Coenzym A-Bildung sowohl aus kurz- als auch aus langkettigen Fettsäuren verstärkt.

Fischer (23) berichtet über Versuche mit Mitochondrien aus Rattenleber. Er erkannte, daß Mitochondrien von Biotinmangel- und auch von Biotin-injizierten Katten Acetessigsäure aus n-valerate, a-methyl-butyrate und n-caprylate bildeten. Die β -methyl-Fettsäuren, Isovalerate, 3-methyl-2-butennoate und 5-methyl-3-butennoate wurden dagegen nur nach Biotinzufuhr, nicht aber von den Mitochondrien der Biotinmangelratten umgesetzt.

c) In vitro-Versuche

Posnanskaya (70) studierte die Wirkung von Biotinmangel auf den induzierten Aktivitätszuwachs des Tryptophan -Peroxydase-Systems der Rattenleber: Mangel an Biotin unterbricht solche Stoffwechselreaktionen, die mit einer Proteinsynthese verbunden sind. So wird z. B. die Amylasesynthese in Pankreasschnitten und die Albuminsynthese in Schnitten von Hühnerleber durch Biotin-Avitaminose verringert. Die durch Trypt-

tophan auslösbare Aktivitätssteigerung der Rattenleber wird dagegen durch Biotinmangel in vivo nicht gestört und in überlebenden Schnitten nur schwach vermindert. Daraus ergibt sich, daß die adaptive Aktivitätssteigerung der Tryptophan-Peroxydase nicht mit einer Neusynthese von Protein (für die Neubildung dieses Systems) verbunden ist.

Mit Sicherheit kann gesagt werden, daß Biotin eine Reihe von Reaktionen katalysiert. Näher erforscht sind in diesem Zusammenhang lediglich die Carboxylierungs- und Decarboxylierungsvorgänge. Lardy u. Mitarbeiter (46) wiesen mit markiertem Kohlenstoff nach, daß Zellen von *Lactobazillus arabinosus* in Gegenwart von Biotin CO_2 in Asparaginsäure einbauen. Ebenso konnten sie mit Hilfe von C^{14} -Atomen die Synthese von Adenin, Guanin, Arginin, Zitronensäure und CaCO_3 (Knochen) durch Biotinkatalyse nachweisen. Bekannt ist ferner die Kondensation von CO_2 und Brenztraubensäure zur Oxalessigsäure (Stokes u. Mitarbeiter, Shive u. Rogers) (84, 82), wobei jedoch ungeklärt ist, ob es sich dabei um eine direkte fermentative Beeinflussung handelt. Möglicherweise spielen Oberflächenkatalysen eine Rolle. Wie Williams (101) zeigte, entfaltet Biotin eine Oberflächenaktivität.

Wessmann u. Werkmann (99) berichteten über Versuche mit Oxalessigsäure und markierten $\text{NaHC}^{13}\text{O}_3$. Sie fanden, daß die Bindung von Kohlendioxyd in Oxalessigsäure verhindert wird, wenn Avidin zur Inaktivierung des Biotins hinzugefügt wird.

Abderhalden (1) vermutete, daß Biotin in der Form eines Cofermentes wirksam ist, wobei es sich mit einem Protein als Apoferment zum Holoferment vereinigt. Lichstein (53) wies auf die Möglichkeit hin, daß es eine besondere Coenzymform gibt, die bestimmte

Desaminierungen stimulierend beeinflusst. Des weiteren nahm er Biotin als einen Bestandteil der Oxalacetat-Carboxylase an (55). Semenza u. Mitarbeiter (80) stellten im Gegensatz dazu fest, daß Biotin nicht als Baustein der Oxalacetat-Carboxylase in Frage kommt. Die Möglichkeit, daß Biotin an dieses Enzym gebunden ist, sei zwar nicht auszuschließen, aber nicht sehr wahrscheinlich.

Die Benennung Coenzym-R durch Allison u. Mitarbeiter (3) sollte wohl auf einen Coferment-Charakter hinweisen. Der Einfluß des Biotins auf Hefen muß jedoch nicht notwendigerweise eine Wachstumsstimulierung sein. Bei Versuchen mit den verschiedensten Hefen fanden sich Stämme, bei denen am stärksten die Gärung, dann die Atmung und zuletzt das Wachstum beeinflusst wurden; ja sogar bei den verschiedenen Rassen der gleichen Hefe wurden entgegengesetzte Ergebnisse erzielt.

Copping (15) stellte unter zwanzig von ihm untersuchten Rassen von *Saccharomyces cerevisiae* einige fest, die Bios selbst synthetisierten und nicht auf die Zufuhr von außen angewiesen waren. Das erklärt wohl auch den Unterschied in den Ergebnissen von Pasteur und Liebig!

Rogers u. Shive (71a) konnten beweisen, daß die Biosynthese des Biotins, wenigstens bei *Escherichia coli* über das Desthobion erfolgen muß; sie blockierten das Enzymsystem, das die Umwandlung von Desthobion vornimmt durch 2-Oxy-4 Imidazolin-capronsäure. Alle daraufhin geprüften Tierarten benötigten Biotin. Waren einzelne Arten nicht auf die Zufuhr angewiesen, so synthetisierten symbiontische Darmbakterien das Biotin.

Burk u. Winzler. (14) nahmen an, daß Biotin beim

CO₂-Transport als Coenzym möglicherweise durch Öffnen und Schließen des Harnstoffringes eine wichtige Rolle spielt.

Ricceri (72) glaubt an die Bedeutung des Biotins für den Purinstoffwechsel, weil bei Biotinmangelratten die Ausscheidung von Harnsäure und Allantoin erhöht war.

Erst 1959 gelang es Lynen u. Mitarbeiter (60), ein biotinhaltiges Enzym zu isolieren, welches die Fixierung von CO₂ in Carbonsäure bzw. die Abspaltung von CO₂ aus Dicarbonsäuren zu katalysieren vermag. In ihren Untersuchungen entdeckten und reinigten sie aus bestimmten Bakterienextrakten das Enzym β -Methyl-Crotonyl-Co A-Carboxylase. Dieses Enzym katalysiert die Carboxylierung von β -Methyl-Crotonyl-Co A zu β -Methyl-Glutaconyl-Co A in Gegenwart von ATP. Wie sich weiter zeigen ließ, wird diese Reaktion von Enzymen reversibel geleitet, wobei die Spaltung von β -Methyl-Glutaconyl-Co A zu β -Methyl-Crotonyl-Co A und CO₂ mit der Synthese von ATP aus ADP und organischem Phosphat gekoppelt ist. Daraus läßt sich ersehen, daß gewisse Decarboxylierungsvorgänge in der Zelle Energie zum Aufbau der energiereichen Phosphatbindung bereitstellen können, womit es sich also um einen neuen Typ in der Reihe der ATP erzeugenden Reaktionen handelt. Die Vermutung, daß diese Reaktion über ein aktives CO₂ führt, konnte bestätigt werden: Es handelt sich um ein Kohlensäure-Derivat des Biotins. Durch Biotinbestimmungen konnte bewiesen werden, daß die Carboxylase ein Biotinprotein ist, wobei es am wahrscheinlichsten über eine Carboxylgruppe amidartig an Eiweiß verankert ist.

Des weiteren ergab sich durch Austauschversuche mit radioaktiv markierten Verbindungen, daß bei der Carboxylierung intermediär aktives CO₂ in Form einer

CO₂-Biotinverbindung entsteht.

Außerdem ließ sich am CO₂-Biotin als Modell zeigen, daß CO₂ mit der Biotin-Molekel an eines der beiden N-Atome zu einer allophansaureartigen Struktur verknüpft ist. Endgültig ließ sich dies durch die Synthese des Dimethylesters der CO₂-Biotinverbindung beweisen. Lynen u. Mitarbeiter nehmen daher an, daß es - ähnlich wie bei den Flavinenzymen - viele Biotinenzyme gibt, und daß die Wirkgruppe Biotin in auch verschiedenen Enzymen durch die reversible Aufnahme und Abgabe von CO₂ Kohlensäure überträgt.

Wakil, Titchener u. Gibson (95) sahen einen Einfluß bei der enzymatischen Synthese von Fettsäuren durch biotin. Fettsäuren können durch ein lösliches Enzym-System von Taubenleber aus Acetat gebildet werden. Das System besteht aus drei Enzym-Proteinen und den CO-Faktoren ATP, Coenzym A, Cystein (oder Glutathion), Mn⁺⁺, Isocitrat, TPN⁺ und DPNH. Eine der Enzymfraktionen zeichnet sich durch einen hohen Gehalt an Biotin aus, das in ihr während der Reinigung angereichert wird. Die Fettsäuresynthese wird durch Avidin gehemmt, und die Hemmung kann durch Zusatz von Biotin wieder aufgehoben werden.

d) Biotinwirkungen beim Menschen

Aufgrund der bei den Tierversuchen festgestellten Hautveränderungen infolge Biotinmangels führte man auch die Seborrhoe des Menschen auf eine Biotin-Avitaminose zurück. Es liegen eine Reihe von Mitteilungen über eine heilende Wirkung des Biotins bei Seborrhoe (u. a. Gautier, Glanzmann, Avrouskine, Kissling, Thélin) (26, 43) und bei Akne necroticans (Basset) vor. Auch Berger (7), sowie Svejcar u. Homolka (85) kamen nach ihren Versuchen zu dem Ergebnis, daß die Dermatitis seborrhoica bzw. Morbus Léiner

Vitamin H-Mangelerkrankungen sind.

Kuhn schreibt dem Biotin einen Einfluß auf die Tätigkeit der Talgdrüsen zu. Es soll zusammen mit dem Vitamin A, der Pantothensäure und dem Inosit für das normale Funktionieren des Hautorganes verantwortlich sein.

Kirk (42) stellte eine geringgradige Veränderung der Zusammensetzung der ausgeschiedenen Hautfette im Sinne einer Cholesterinerhöhung nach Biotinverabreichung fest.

Sydenstricker u. Mitarbeiter (86) berichten über experimentell erzeugte Biotinmangelsymptome beim Menschen: Vier freiwillige Versuchspersonen bekamen monatelang eine gleichmäßige Nahrung, in der 30 % der Kalorien durch Eiklar gedeckt wurden. Dabei traten in einem Zeitraum von sechzehn Wochen nacheinander folgende Symptome auf: Zunächst geringgradiges, flüchtiges, seborrhoisches Exanthem, dann Blässe der Haut, Atrophie der Zungenpapillen, zunehmende Trockenheit der Haut, Dermatitis exfoliativa, Schwachzustände, Depressionen, Halluzinationen, Schreckhaftigkeit, Hyperästhesie, Parästhesie, Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl, Sitophobie, Muskelschmerzhaftigkeit und präcordiale Schmerzen. Dabei sank die Biotinausscheidung im Urin stark ab. Sämtliche Symptome konnten durch Biotingaben bei gleichbleibender Nahrung wieder behoben werden.

Scott (78) beschreibt einen Fall von einem fünf Jahre alten Knaben, der unter Biotinmangel litt (Dermatitis, Haarausfall und Hypercholesterinämie von 735 mg%). Zufuhr von zwei bis vier mg Biotin besserten rasch die Hautmanifestationen und den Serumcholesterinspiegel.

Im Hinblick auf den schon erwähnten Biotinreichtum der Neoplasmen unterzogen Rhoads u. Abels (71) zwei krebserkrankte Patienten einer Biotinmangelernährung durch Avidin-gaben. Sie konnten jedoch ebenso wie andere Autoren (Williams, Burk u. Winzler) keine Hemmung auf das Wachstum der Tumoren feststellen.

C. Fragestellung

Die am Menschen vorgenommenen Untersuchungen beziehen sich somit u. W. nur auf die natürliche Ausscheidung von Biotin sowie auf die therapeutische Anwendung des Biotins bei Hautkrankheiten. Aufgrund der Tier- und in vitro-Versuche ist jedoch eine biochemische Wirkung auf den Intermediarstoffwechsel der Kohlenhydrate und Fette zu vermuten.

Wie aus den vorliegenden Arbeiten hervorgeht, ist dabei in erster Linie an einen Einfluß des Biotins auf Carboxylierungs- und Decarboxylierungsvorgänge sowie auf den Fettsäureumsatz zu denken.

Zum besseren Verständnis der Zusammenhänge im intermediären Stoffwechsel sei auf Abb. 1, S. 15, hingewiesen. Es ist demnach der Abbau der Kohlenhydrate und der Fette über die aktivierte Essigsäure miteinander verbunden; bei beiden entsteht als Endstufe des Abbaues Essigsäure. Diese wird durch Koppelung mit Coenzym A zu einer energiereichen Verbindung, der sog. aktivierten Essigsäure. Diese ist nun wiederum fähig, mit Oxalessigsäure zu reagieren und Zitronensäure zu bilden, wodurch der Zitronensäure-Zyklus zum Anlaufen kommt. In dessen Verlauf bilden sich über die Atmungskette größere Mengen von Energie, und als Endprodukt erhalten wir wieder Oxalessigsäure.

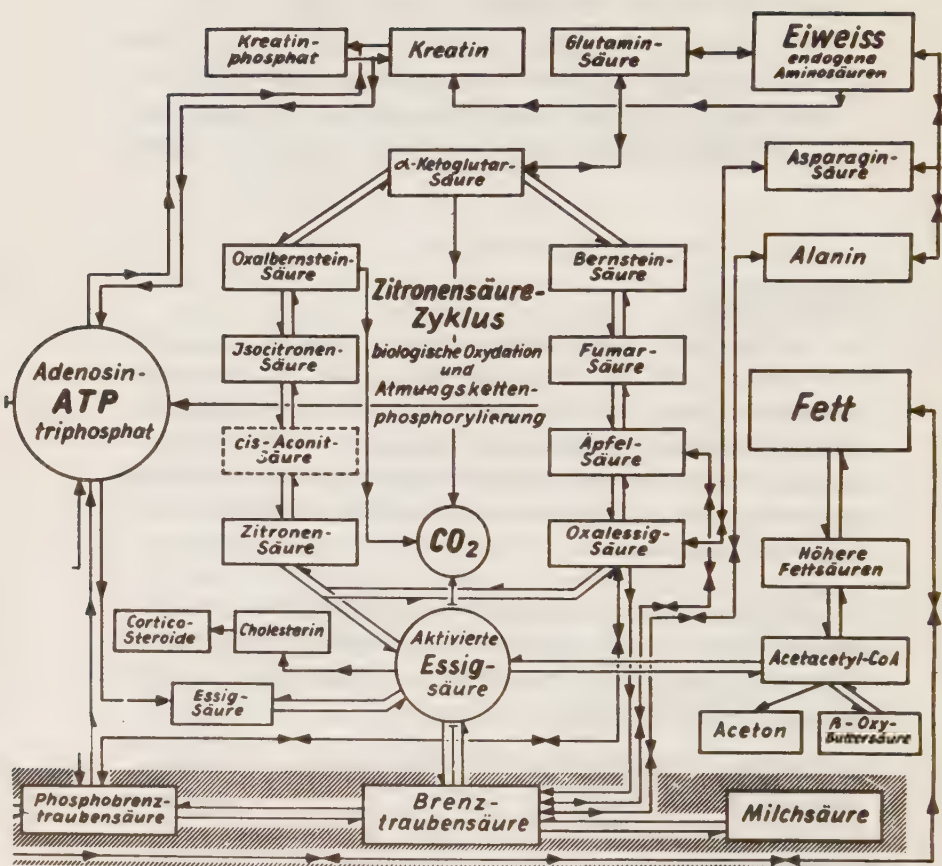


Abb. 1 Schema des Intermediar-Stoffwechsels

(aus "Zum Thema", Deutsche Laevosan-Gesellschaft, Boehringer u. Söhne, Mannheim)

Die Oxalessigsäure selbst entsteht nach der Reaktion von Wood u. Werkmann durch Carboxylierung aus der Brenztraubensäure. Ebenfalls aus der Brenztraubensäure wird bei der Glykolyse die Milchsäure gebildet. Nur ein Fünftel der Milchsäure wird normalerweise zu CO_2 und H_2O oxydiert. Demgegenüber werden bei der Glykoneogenese die anderen vier Fünftel wieder in Brenztraubensäure umgewandelt. Die Brenztraubensäure und die Milchsäure sind demnach zwei Produkte des intermediären Stoffwechsels, die eng miteinander verknüpft sind. Zur Beurteilung von Stoffwechselvorgängen ist daher die Bestimmung beider erforderlich (Stotz).

Das richtige Funktionieren des Zitronensäurezyklus ist somit auch von einem regelrechten Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel abhängig.

Der Abbau der Fette beginnt bekanntlich zunächst mit einer fermentativ eingeleiteten partiellen Hydrolyse. Dabei wird die Glyzerinkomponente von Körperzellen vollkommen abgebaut, d. h. bis zu Kohlensäure und Wasser oxydiert, soweit sie nicht zu irgendwelchen anderen Synthesen im Organismus verwendet wird. Der Zerfall der langgliedrigen natürlichen Fettsäuren, die ausnahmsweise eine gerade C-Atom-Zahl besitzen, erfolgt in der Hauptsache über den Weg der sogenannten β -Oxydation (Knoop). Es kommt hierbei am vorletzten Kohlenstoffatom, dem β -Kohlenstoffatom, zu einer Oxydation, die zu einer um zwei C-Atome ärmeren Fettsäure führt (Knoop'sche Regel). Dieser Mechanismus wurde mit Hilfe von Isotopen neuerdings weitgehend bestätigt. Es konnte nun weiterhin gezeigt werden, daß die freien Fettsäuren als solche nicht abbaufähig sind, sondern nur in Koppelung an das Coenzym A. Die bei der β -Oxydation abgespaltenen Zweierbruchstücke sind die schon erwähnten Essigsäuremoleküle, die damit

für die Bildung der aktivierten Essigsäure zum Anlaufen des Zitronensäurezyklus dem Organismus zur Verfügung stehen. Dies setzt natürlich wiederum ein regelrechtes Verhältnis der Brenztraubensäure und der aktivierten Essigsäure zueinander voraus.

Die beim Diabetes mellitus klinisch seit langem bekannte und gefährliche Entgleisung des Stoffwechsels ist die Acidose, d. h. eine Anhäufung von Säuren im Blut, und zwar von Ketokörpern, sowie ihre Ausscheidung im Urin. Nach älteren biochemisch begründeten Auffassungen sollte dafür vornehmlich eine Steigerung des Fettabbaues verantwortlich sein. Da dem diabetischen Organismus auf der anderen Seite aber durch die verminderte Glukosezufuhr zu wenig Brenztraubensäure für den Zitronensäurezyklus zur Verfügung stehe, könnten die Ketokörper nicht in ausreichendem Maße von ihm weiterverarbeitet werden, so daß sie als Aceton und β -Oxybuttersäure liegenbleiben und sich im Blut anreichern.

Nach neueren Untersuchungen wird jedoch in der Entstehung der Ketokörper eine Störung der Fettsynthese vermutet. Bei der Fettsynthese wird bekanntlich DPN in seiner reduzierten Form (DPN-H) als Wasserstoff-Donator benötigt. Normalerweise wird dieses bei der Glykolyse gebildet und steht damit dem Stoffwechsel in ausreichendem Maße zur Verfügung. Dem diabetischen Organismus mit seiner durch den Insulinmangel bedingten verminderten Einschleusung von Glykose in den Stoffwechsel ist jedoch die Möglichkeit genommen, DPN-H in der erforderlichen Menge zu bilden. Die Ketokörper können daher nicht in dem sonst üblichen Maße zur Fettsynthese herangezogen werden und bleiben im Blut liegen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist der Frage nachgegangen worden, ob die parenterale Zufuhr von Biotin beim Menschen biochemische Reaktionen im Bereich des Intermediär-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels auslöst und ob sich durch Biotin ein Teil der Stoffwechselanomalien bei pathologischen Zuständen beseitigen oder normalisieren läßt.

Zu diesem Zweck wurde das Verhalten der Gesamt-Lipide, der Phosphatide, des Cholesterins, des Blutzuckers, der Brenztraubensäure, der Milchsäure, der alpha-Ketoglutarinsäure und der Acetonkörper nach einmaliger Biotinapplikation im Nüchternzustand und während der alimentären Hyperlipidämie nach Butterfett geprüft. Zur Untersuchung gelangten stoffwechselgesunde Probanden, Patienten mit Diabetes mellitus und Arteriosklerotiker mit z. T. pathologisch erhöhten Blutfettwerten.

II. Material und Versuchsanordnung

Wir untersuchten die Stoffwechselzwischenprodukte im Blut bei insgesamt 59 Frauen und Männern im Alter von 17 bis 63 Jahren. Durch die Art der Versuchsanordnung haben wir dabei zwei Reihen unterschieden: Bei 28 Personen der Versuchsreihe A wurde eine einfache Biotinbelastung durchgeführt, d. h. es wurden nüchtern zwei Ampullen = 20 mg Biotin intravenös appliziert. Die Blutproben zur Untersuchung wurden jeweils 15, 30, 60, 120, 180 Minuten danach entnommen.

Bei diesen 28 Personen handelte es sich um 8 Stoffwechselgesunde, 12 Diabetiker - teils mit normalen und teils mit erhöhten Blutlipidwerten - und um 8 Arteriosklerotiker mit erhöhten Blutlipidwerten (Herzinfarkt und Claudicatio intermittens).

Die 31 Personen der Versuchsreihe B wurden mit Fett und Biotin belastet; und zwar bekamen sie 62,5 g Butter nüchtern per os. Nach 3 1/2 Stunden, dem angenommenen Zeitpunkt des Blutlipidmaximums, wurden wieder 2 Ampullen = 20 mg Biotin intravenös gespritzt. Die Blutentnahmen bei dieser Reihe erfolgten nüchtern, 1 1/2 Stunden und 3 1/2 Stunden nach Fettgabe, sowie dann 15, 30, 90 und 120 Minuten nach Biotingabe. Die 31 Frauen und Männer setzten sich aus 10 Stoffwechselgesunden, 13 Diabetikern und 8 Arteriosklerotikern zusammen. Von den Diabetikern dieser Gruppe waren nur 3 mit normalen Blutlipidwerten, während die Arteriosklerotiker wieder sämtlich hyperlipämisch waren.

Sämtliche Probanden waren zu Beginn der Versuche morgens um 7⁰⁰ Uhr nüchtern und hielten bis zur letzten Blutentnahme nach 3 Stunden Bettruhe ein.

Die Diabetiker waren z. T. auf Insulin und z. T. auf

orale Antidiabetika eingestellt, wie aus den Tabellen ersichtlich ist.

Als Biotin verwendeten wir bei unseren Versuchen ein synthetisches Präparat (d-Biotin) der Firma Hoffmann-La Roche Aktiengesellschaft, das sich von den verschiedenen Isomeren als das wirksamste erwiesen hat.

III. Untersuchungsmethoden

1. Gesamt-Lipide

Die Gesamt-Lipide wurden nach der Methode Bloor (9) bestimmt.

Prinzip: Das Blutserum wird mit einem Gemisch von Äther-Alkohol (1:3) vermenzt. Es kommt hierbei zur Ausfällung der Eiweißkörper. Nach 15 Minuten Kochen wird die Mischung filtriert, das Eiweiß zweimal mit Äther-Alkohol gewaschen, und das eiweißfreie Filtrat der drei Extraktionsgänge vereinigt. Anschließend erfolgt das Verdampfen des Alkohol-Äthers auf dem Wasserbad. Der Rückstand wird über Nacht getrocknet und die Lipide am nächsten Tag in Chloroform aufgenommen und filtriert. Nach Eindampfen des Chloroforms und nochmaligem Trocknen über Calcium-Chlorid und Paraffin bis zur Gewichtskonstanz werden die Lipide gravimetrisch bestimmt.

2. Phosphatide

Die Phosphatide wurden mit Hilfe der Mikrophosphorbestimmung nach Allen (2) ermittelt.

Prinzip: Phosphor gibt in Gegenwart von Perchlorsaure und Ammoniummolybdat mit Amiaol eine Farbreaktion.

Die Bestimmung der Phosphatide erfolgt unter Verwendung eines Teiles der Gesamt-Lipidextrakte. Durch Multiplikation des Phosphorgehaltes einer Probe mit 26,3 wird die Phosphatidmenge bezogen auf Lecithin ermittelt.

3. Das gesamte und freie Cholesterin

Das gesamte und freie Cholesterin wurde nach der Methode von Schmidt-Thomé u. Augustin (76) bestimmt.

Prinzip: Die Methode beruht einmal auf der hämolysierenden Wirkung einer Digitoninlösung, sowie zum anderen auf der Fähigkeit des Digitonins, mit Cholesterin

eine molekulare Verbindung im Verhältnis 1:1 einzugehen. Das Cholesterin-Digitonid hat keine hamolysierende Wirkung mehr. Im einzelnen wird zunächst das Serum-Cholesterin durch eine im Überschuß hinzugefügte Digitoninmenge abgesättigt. Anschließend wird der Überschuß des Digitonins zurücktitriert; aus der Differenz ergibt sich durch Multiplikation mit dem Titer die gesuchte Cholesterinmenge.

4. Gesamt-Aceton

Für die Bestimmung der Acetonkörper wurde die Methode Engfeldt (20) in der Modifikation Steigerwald (83) verwandt.

Prinzip: Praformiertes und gebildetes Aceton werden destilliert und in einer alkalischen Jodlösung aufgefangen, wobei Oxydation zu Jodoform und Natriumacetat eintritt. Das nicht verbrauchte Jod wird zurücktitriert.

Aceton ist als praformiertes Aceton vorhanden und entsteht außerdem aus Acetessigsäure in der Hitze unter Abspaltung von CO_2 . β -Oxybuttersäure wird dadurch bestimmt, daß sie zunächst mit Chromsäure zu Acetessigsäure oxydiert wird, die sich dann unter CO_2 -Bildung in Aceton umwandelt.

5. Brenztraubensäure

Die brenztraubensäure wurde nach dem enzymatischen Test bestimmt, der auf der Basis des optischen Testes nach Warburg-Christian (98) entwickelt wurde.

Prinzip: Milchsäuredehydrogenase katalysiert die Reaktion



deren Gleichgewicht weit auf der Seite von Milchsäure und DPN^+ liegt. Bei erhöhter Wasserstoffionenkonzentration und einem in den praktischen Grenzen tragbaren

Überschuß an DPN-H läuft die Reaktion schnell ab und überführt BTS quantitativ in Milchsäure. Das im Verlauf der Reaktion als Wasserstoffdonator fungierende DPN-H wird in stöchiometrischem Verhältnis (1 Mol DPN-H auf 1 Mol BTS) umgesetzt; es dient als Meßgröße.

6. Milchsäure

Die Milchsäurebestimmung beruht auf dem gleichen Prinzip wie die Brenztraubensäurebestimmung (98) und wurde in der Modifikation nach Pfleiderer u. Dose (69) durchgeführt.

Prinzip: Milchsäuredehydrogenase katalysiert die Reaktion



Das Gleichgewicht liegt weit auf der Seite von MS und DPN^+ . Es kann jedoch durch DPN-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen der während der Reaktion gebildeten BTS durch Semikarbazid völlig auf die Seite von BTS und DPN-H verschoben werden. MS wird unter solchen Bedingungen quantitativ in BTS überführt, wobei in stöchiometrischem Verhältnis DPN hydriert wird. Das entstandene DPN-H dient als Meßgröße.

7. Blutzucker

Der Blutzucker wurde nach der Hagedorn-Jensen' Methode (34) bestimmt.

Prinzip: Vollblut wird durch kolloidale Zinkhydroxyd-Lösung enteiweißt. Das enteiweißte Filtrat wird mit sodahaltiger Lösung von Ferrizyankalium versetzt, von dem ein Teil durch Blutzucker in der Wärme reduziert wird. Der nicht reduzierte Teil oxydiert Kaliumjodid zu freiem Jod, das mit Thiosulfat titriert wird.

8. alpha-Ketoglutar-säure

Die Bestimmung der alpha-Ketoglutar-säure beruht ebenfalls auf dem Prinzip des optischen Tests nach Warburg-Christian ; hierfür modifiziert von Wallenfels u. Christian (96).

Prinzip: Glutaminsäuredehydrogenase katalysiert die wasserstoffübertragende Reaktion



(KGS = alpha-Ketoglutar-säure
GS = Glutaminsäure)

Bei einem Überschuß an NH_4 -Ionen und DPN-H verlagert sich das Gleichgewicht der Reaktion vollständig nach rechts, so daß in Gegenwart von Glutaminsäuredehydrogenase alpha-ketoglutar-säure quantitativ in Glutamat überführt wird. Das im Verlauf der Reaktion als Wasserstoffdonator fungierende DPN-H wird in stöchiometrischem Verhältnis umgesetzt und dient als Meßgröße.

E r g e b n i s s e

Tabelle 1

der Versuchsreihe A

Nr.	Name	Alter	Diagnose	nü.	Gesamt - Lipide					
					1/4	1/2	1	2	3	
1	L.	33	♀	gesund	860	840	683	697	726	737
2	St.	27	♀	gesund	683	683	573	500	530	556
3	J.	19	♂	gesund	730	676	620	713	730	735
4	R.	24	♀	gesund	680	660	580	595	555	605
5	O.	47	♂	gesund	700	710	705	650	650	703
6	D.	31	♂	gesund	725	705	655	670	640	640
7	Sch.	52	♂	gesund	527	503	440	497	470	507
8	J.	57	♀	gesund	780	700	725	740	755	780
MW					711	685	623	633	632	658
± s					95	92	92	93	104	96
±σM					13,3	12,2	10,6	12,4	13,9	12,9
1	Sp.	41	♂	Diab. mell. I	913	837	887	840	897	900
2	H.	33	♂	Diab. mell. I	734	696	703	723	740	726
3	M.	35	♂	Diab. mell. I	890	860	830	825	785	775
4	J.	23	♂	Diab. mell. I	780	700	775	740	755	780
5	K.	54	♂	Diab. mell. I	890	750	810	760	720	770
6	W.	48	♂	Diab. mell. T	890	835	790	750	710	720
7	Sch.	61	♂	Diab. mell. T	730	700	677	620	620	687
8	H.	56	♂	Diab. mell. I	2205	2120	2025	2090	2155	2030
9	K.	51	♂	Diab. mell. I	1430	1400	1380	1290	1310	1250
10	K.	37	♂	Diab. mell. T	1050	1015	1010	990	950	950
11	K.	45	♂	Diab. mell. T	1115	975	1090	1055	1055	1090
12	M.	50	♂	Diab. mell. T	1390	1443	1393	1170	1110	1103
MW					1085	1028	1031	989	984	981
± s					421	427	394	400	420	376
±σM					122	124	114	115	121	109
1	W.	58	♂	Herzinfarkt	1013	1030	959	950	966	933
2	B.	61	♂	Claud. interm.	914	929	912	914	864	894
3	K.	59	♂	Herzinfarkt	1197	1128	1133	1109	1090	1041
4	E.	49	♂	Herzinfarkt	1092	1021	1000	967	1011	993
5	M.	56	♂	Herzinfarkt	1023	920	1017	957	933	919
6	K.	53	♂	Herzinfarkt	1350	1373	1285	1306	1335	1340
7	Sch.	58	♂	Herzinfarkt	1210	1077	1053	1080	1120	1075
8	E.	52	♂	Herzinfarkt	1165	1134	1110	1060	1073	1047
MW					1121	1077	1059	1043	1049	1030
± s					138	144	117	127	144	142
±σM					49	61	41	45	51	50

I = Einstellung der Diabetiker mit Insulin

T = Einstellung der Diabetiker mit Tabletten

gesamtes und freies Cholesterin

No.	Name	nü.	1/4	1/2	1	2	3
1	L.	189/ 69	188/ 61	175/ 58	182/ 61	187/ 63	181/ 65
2	St.	162/ 52	160/ 50	166/ 55	157/ 56	164/ 51	166/ 55
3	J.	175/ 67	180/ 70	173/ 67	187/ 81	186/ 75	177/ 68
4	R.	219/ 67	212/ 67	207/ 70	209/ 69	211/ 64	207/ 64
5	O.	216/ 74	218/ 75	210/ 73	212/ 75	203/ 68	209/ 71
6	D.	226/ 81	222/ 79	218/ 79	209/ 77	210/ 76	203/ 79
7	Sch.	167/ 49	174/ 53	175/ 57	160/ 53	165/ 76	159/ 64
8	J.	201/ 65	199/ 58	197/ 55	205/ 60	202/ 61	209/ 60
Mm		194/ 63	184/ 64	190/ 64	190/ 67	191/ 67	189/ 66
± s		25,5/10,6	22,3/10,5	20,1/9,2	22,3/10,4	18,7/8,8	20,5/7,2
± σ/M		5,2/1,4	2,9/1,5	2,6/1,2	2,9/1,5	2,5/1,2	7,2/0,95
1	Sp.	257/ 87	245/ 91	241/ 87	232/ 79	226/ 71	215/ 74
2	H.	186/ 63	171/ 69	181/ 63	179/ 61	184/ 61	180/ 61
3	M.	239/ 84	236/ 84	240/ 86	236/ 84	223/ 81	224/ 79
4	J.	201/ 63	195/ 58	199/ 55	205/ 60	202/ 61	209/ 60
5	K.	228/ 73	221/ 74	222/ 74	222/ 80	224/ 70	210/ 71
6	W.	198/ 63	191/ 66	190/ 65	177/ 66	185/ 64	179/ 59
7	Sch.	190/ 63	206/ 71	202/ 74	192/ 72	187/ 80	184/ 69
8	H.	329/ 91	325/ 94	325/ 91	332/ 93	346/ 94	346/ 93
9	L.	295/ 97	286/ 99	302/ 98	295/ 95	310/102	294/ 97
10	L.	239/ 84	239/ 87	241/ 87	226/ 84	221/ 82	222/ 81
11	L.	227/ 80	228/ 83	220/ 70	221/ 70	219/ 72	210/ 69
12	M.	293/ 93	292/ 91	289/ 89	286/ 88	295/ 96	295/ 98
Mm		239/ 79	238/ 81	238/ 78	234/ 78	235/ 78	231/ 76
± s		46/ 15	46/ 15	46/ 13	45/ 12	51/ 14	52/ 14
± σ/M		15/5,0	15/5,6	15/5,9	13,2/5,4	14,8/4,0	15,2/4,0
1	J.	267/ 87	258/ 91	261/ 79	252/ 84	258/ 84	259/ 81
2	L.	258/ 94	261/ 91	266/ 97	270/ 98	255/ 89	263/ 94
3	K.	287/ 89	269/ 84	268/ 85	274/ 87	263/ 82	266/ 76
4	L.	273/ 84	271/ 93	277/ 87	258/ 88	260/ 91	270/ 90
5	M.	245/ 71	236/ 70	240/ 75	236/ 72	229/ 75	236/ 85
6	K.	267/ 91	258/ 87	251/ 85	240/ 75	247/ 77	243/ 80
7	Sch.	255/ 84	240/ 81	247/ 82	242/ 75	255/ 87	240/ 80
8	L.	252/ 87	248/ 83	225/ 79	250/ 81	247/ 85	248/ 84
Mm		260/ 80	255/ 85	254/ 84	250/ 83	249/ 84	253/ 84
± s		44/ 7	15/ 7	17/ 7	16/ 7	12/ 6	13/ 6
± σ/M		6/ 2	4/ 3	6/ 2	7/ 3	4/ 2	5/ 2

Phospholipide

Nr.	Name	nü.	1/4	1/2	1	2	3
1	L.	199	186	183	189	192	194
2	St.	209	211	201	210	198	198
3	J.	210	203	205	189	175	193
4	R.	203	205	203	191	195	199
5	O.	226	230	217	213	220	221
6	D.	236	220	224	223	209	216
7	Sch.	199	185	205	168	184	184
8	J.	206	210	214	199	207	205
MW		211	206	207	198	198	201
± s		13,3	11,7	12,4	17,3	14,4	10,4
±σ/M		1,8	1,6	1,6	2,3	1,9	1,4
1	Sp.	229	227	224	239	222	203
2	H.	195	199	191	187	196	196
3	M.	224	219	220	217	218	225
4	J.	197	199	191	175	187	185
5	K.	215	217	209	220	217	214
6	W.	221	208	221	203	208	200
7	Sch.	221	227	220	219	210	200
8	H.	295	291	307	284	286	289
9	K.	317	305	315	317	320	309
10	K.	226	229	217	215	212	217
11	K.	230	229	215	220	226	223
12	M.	342	340	336	338	334	300
MW		243	241	247	238	236	231
± s		48	45	54	49	49	43
±σM		13,8	13,1	15,6	14,2	14,1	12,6
1	W.	250	258	244	236	233	241
2	B.	239	237	211	223	233	230
3	K.	280	263	261	253	259	258
4	E.	265	249	247	235	239	248
5	M.	230	238	235	227	219	225
6	K.	290	295	306	301	287	287
7	Sch.	226	230	238	230	227	233
8	E.	240	244	250	242	230	228
MW		253	252	249	243	241	244
± s		24	41	23	25	22	41
±σM		8	7	8	9	8	7

Gesamt - Aceton

Nr.	Name	nü.	1/4	1/2	1	2	3
1	L.	3,79	2,89	2,31	2,90	3,86	4,06
2	St.	3,14	3,67	3,09	2,89	3,86	3,67
3	J.	3,77	3,09	3,30	4,07	4,08	4,46
4	R.	3,47	2,32	3,08	2,50	3,47	3,67
5	O.	2,51	2,41	4,28	5,28	5,66	5,66
6	D.	2,90	3,09	2,70	2,31	3,09	3,47
7	Sch.	3,47	2,89	3,47	4,05	4,25	4,06
8	J.	3,47	2,32	2,51	4,06	4,25	4,44
MM		5,28	2,84	3,08	3,51	4,07	4,19
± s		0,12	0,14	0,19	0,10	0,23	0,22
±σM		0,05	0,02	0,02	0,4	0,3	0,02
1	Sp.	6,10	5,72	4,63	5,41	6,16	7,15
2	H.	7,18	7,80	8,30	7,90	4,05	6,10
3	M.	7,15	1,35	6,57	5,80	5,99	4,87
4	J.	6,57	5,21	5,75	5,02	8,08	8,08
5	K.	4,06	3,09	5,80	4,25	1,73	3,47
6	M.	4,82	4,62	4,28	3,86	5,02	5,21
7	Sch.	4,43	4,62	4,63	4,82	4,62	5,02
8	H.	5,22	6,19	4,83	4,25	5,80	5,41
9	K.	3,28	3,09	3,09	3,86	4,25	4,44
10	K.	4,43	5,14	4,02	3,86	5,43	4,63
11	K.	3,48	3,67	4,60	3,80	5,82	4,34
12	M.	4,43	3,47	3,47	4,82	5,02	5,31
MM		5,10	4,50	5,00	4,80	5,16	5,33
± s		1,55	1,70	1,42	1,12	1,51	1,26
±σM		0,58	0,49	0,41	0,54	0,43	0,36
1	n.	1,74	2,51	2,70	1,92	2,12	3,67
2	E.	2,50	2,31	2,12	2,70	2,70	3,67
3	K.	1,92	3,09	2,89	3,67	4,05	4,63
4	E.	2,31	1,93	2,12	1,93	2,89	3,86
5	M.	1,93	1,54	2,12	2,12	3,08	2,37
6	K.	1,54	1,74	1,74	2,70	2,90	2,90
7	Sch.	2,89	2,51	1,73	2,51	3,47	3,67
8	E.	3,09	2,70	2,31	3,47	3,28	3,86
MM		2,24	2,27	2,22	2,66	3,06	3,58
± s		0,55	0,51	0,41	0,72	0,57	0,67
±σM		0,19	0,18	0,14	0,25	0,20	0,23

Brenztraubensäure

Nr.	Name	nü.	1/4	1/2	1	2	3
1	L.	0,64	0,63	0,44	0,40	0,41	0,50
2	St.	0,86	0,75	0,47	0,96	0,94	0,52
3	J.	0,61	0,65	0,55	0,55	0,60	0,58
4	R.	0,67	0,62	0,57	0,49	0,49	0,52
5	O.	0,51	0,65	0,35	0,41	0,38	0,47
6	D.	0,50	0,48	0,35	0,35	0,33	0,40
7	Sch.	0,56	0,58	0,43	0,42	0,30	0,31
8	J.	0,61	0,74	0,71	0,50	0,55	0,41
MW		0,62	0,64	0,48	0,51	0,50	0,46
± s		0,11	0,086	0,12	0,19	0,21	0,086
±σM		0,04	0,03	0,042	0,068	0,072	0,03
1	Sp.	0,58	0,70	0,63	0,50	0,56	0,40
2	H.	0,27	0,27	0,27	0,48	0,52	0,65
3	M.	0,71	0,86	0,93	0,84	0,79	0,82
4	J.	0,49	0,58	0,67	0,54	0,61	0,48
5	K.	0,39	0,55	0,64	0,55	0,67	0,70
6	W.	0,67	0,72	0,53	0,48	0,51	0,43
7	Sch.	1,12	1,35	1,16	0,95	0,88	0,93
8	H.	1,06	1,27	1,18	1,25	1,26	1,25
9	K.	0,52	0,56	0,49	0,43	0,56	0,62
10	K.	1,24	1,26	1,23	1,46	1,45	1,90
11	K.	0,50	0,66	0,47	0,81	0,64	0,71
12	M.	0,78	0,36	0,65	0,78	0,84	0,83
MW		0,69	0,76	0,74	0,76	0,77	0,74
± s		0,3	0,34	0,3	0,12	0,3	0,81
±σM		0,28	0,33	0,0	0,09	0,08	0,07
1	W.	0,94	1,32	1,07	0,78	0,89	1,0
2	B.	1,07	1,13	1,02	0,66	0,96	1,09
3	K.	1,08	1,18	0,82	1,02	0,84	0,88
4	E.	1,52	1,01	0,98	1,31	1,41	1,06
5	M.	0,87	0,91	1,01	0,90	0,72	0,85
6	K.	1,21	1,16	1,11	0,95	0,89	1,03
7	Sch.	1,05	0,97	1,02	0,74	0,68	0,97
8	E.	0,84	0,94	0,75	0,71	0,75	0,71
MW		1,07	1,08	0,97	0,88	0,89	0,95
± s		0,22	0,14	0,12	0,21	0,23	0,12
±σM		0,07	0,05	0,04	0,07	0,08	0,04

Milchsäure

Nr.	Name	nü.	1/4	1/2	1	2	3
1	L.	15,6	11,2	13,8	14,0	20,0	18,0
2	St.	10,8	8,8	9,2	7,6	7,2	7,2
3	J.	12,6	9,5	8,8	7,2	7,5	8,4
4	R.	10,4	8,4	8,8	7,2	6,6	8,0
5	O.	10,4	11,6	7,6	8,8	5,2	4,2
6	D.	6,4	6,8	8,4	8,0	4,8	6,4
7	Sch.	10,7	12,1	8,4	7,5	6,8	6,7
8	J.	12,5	11,8	10,5	9,1	8,7	7,5
MW		11,2	10,0	9,4	8,7	8,4	8,3
± s		2,61	1,85	1,94	2,26	4,97	4,12
± σM		0,91	0,65	0,68	0,8	1,7	1,4
1	Sp.	19,9	17,4	15,4	14,2	15,1	12,7
2	H.	21,2	14,8	8,8	12,4	9,2	7,6
3	M.	18,6	14,8	15,4	10,4	14,3	17,8
4	J.	20,8	26,7	16,4	9,6	16,4	10,2
5	K.	14,8	14,8	14,8	14,8	15,2	17,6
6	W.	15,4	17,0	14,1	10,5	9,7	6,5
7	Sch.	23,4	28,0	24,2	20,4	18,7	15,4
8	H.	22,8	25,2	19,6	24,0	18,0	17,6
9	K.	22,0	24,0	21,0	18,0	19,0	19,5
10	K.	21,6	22,8	22,4	30,4	21,2	19,6
11	K.	16,4	28,4	9,6	9,6	10,8	6,8
12	M.	13,2	8,8	6,4	10,8	6,8	7,2
MW		18,9	20,2	15,7	29,8	14,5	13,2
± s		3,4	0,41	5,8	31,0	4,6	5,3
± σM		1,0	1,8	1,6	8,9	1,3	1,5
1	W.	8,4	15,2	11,6	8,4	12,0	14,8
2	B.	18,4	20,4	19,6	8,4	16,4	15,0
3	K.	17,6	22,0	13,2	15,2	10,4	10,0
4	E.	23,6	10,8	18,4	13,6	18,4	16,4
5	M.	16,5	14,3	17,5	15,4	12,5	14,0
6	K.	18,4	19,5	14,3	15,1	14,1	12,6
7	Sch.	19,5	15,3	14,5	10,2	8,9	11,8
8	E.	17,4	18,0	14,0	12,0	9,5	7,2
MW		17,5	16,9	15,4	12,3	12,8	12,7
± s		4,3	3,7	2,7	2,9	3,4	3,0
± σM		1,5	1,3	0,7	1,0	1,2	1,0

Blutzucker

Nr.	Name	nü.	1/4	1/2	1	2	3
1	L.	86	83	69	72	75	78
2	St.	92	96	87	81	90	95
3	J.	90	84	86	87	94	95
4	R.	103	107	105	97	109	110
5	O.	96	98	92	87	85	83
6	D.	110	117	119	97	95	91
7	Sch.	91	103	102	92	89	84
8	J.	87	89	85	81	74	69
MW		94	97	93	87	89	88
$\pm s$		8,3	11,7	40,2	22,8	29,9	33,1
$\pm \sigma M$		2,9	4,2	5,4	3,0	4,0	4,4
1	Sp.	136	147	141	130	122	119
2	H.	107	119	103	96	124	130
3	M.	135	147	123	119	125	131
4	J.	127	131	140	136	121	112
5	K.	115	137	133	140	128	147
6	W.	130	127	119	116	118	112
7	Sch.	116	124	125	117	109	121
8	H.	129	124	117	115	110	118
9	K.	126	118	119	122	115	111
10	K.	110	115	117	112	108	112
11	K.	115	110	93	94	89	95
12	M.	103	106	112	104	97	95
MW		121	125	120	117	114	117
$\pm s$		11	13	14	14	12	15
$\pm \sigma M$		3	3	4	4	3	4
1	W.	96	95	107	101	92	87
2	B.	105	104	112	108	96	95
3	K.	98	96	91	103	87	85
4	E.	107	94	95	105	112	101
5	M.	111	115	120	103	109	105
6	K.	95	93	87	82	91	94
7	Sch.	103	110	114	97	92	103
8	E.	92	98	99	87	84	85
MW		101	101	103	98	95	94
$\pm s$		6	8	11	9	10	8
$\pm \sigma M$		2	3	4	3	3	2

W - Ketoglutarsäure

r.	Name	nü.	1/4	1/2	1	2	3
1	L.						
2	St.						
3	J.						
4	R.	0,125	0,150	0,095	0,090	0,140	0,120
5	O.	0,120	0,140	0,120	0,140	0,120	0,130
6	D.	0,115	0,120	0,092	0,110	0,100	0,090
7	Sch.						
8	J.						
MM		0,120	0,137	0,102	0,113	0,120	0,113
± s		0,005	0,005	0,015	0,025	0,020	0,020
± σM		0,0028	0,0088	0,009	0,014	0,011	0,012
1	Sp.						
2	H.	0,340	0,220	0,190	0,190	0,240	0,210
3	M.	0,410	0,180	0,150	0,120	0,140	0,170
4	J.	0,110	0,140	0,115	0,175	0,180	0,165
5	K.	0,430	0,690	0,480	0,170	0,190	0,190
6	W.						
7	Sch.						
8	H.						
9	K.						
10	K.	0,395	0,410	0,360	0,285	0,170	0,325
11	K.	0,125	0,220	0,095	0,125	0,150	0,140
12	M.						
MM		0,302	0,510	0,232	0,178	0,178	0,200
± s		0,193	0,208	0,154	0,061	0,055	0,066
± σM		0,078	0,085	0,063	0,024	0,014	0,026

ERGEBNISSE
der Versuchsreihe B

Tabelle 2

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	St.	36	♂ gesund
2	R.	31	♂ gesund
3	H.	19	♂ gesund
4	Sch.	42	♂ gesund
5	H.	21	♂ gesund
6	E.	40	♂ gesund
7	Sch.	43	♂ gesund
8	N.	20	♂ gesund
9	E.	27	♂ gesund
10	H.	29	♂ gesund

MW

+ s

+ ♂M

1	N.	54	♂	Diab. mell.	I
2	Sch.	37	♂	Diab. mell.	I
3	Sp.	41	♂	Diab. mell.	I
4	B.	57	♂	Diab. mell.	T
5	M.	43	♂	Diab. mell.	I
6	K.	51	♂	Diab. mell.	I
7	B.	58	♂	Diab. mell.	T
8	W.	54	♂	Diab. mell.	T
9	D.	60	♂	Diab. mell.	T
10	S.	48	♂	Diab. mell.	I
11	M.	48	♂	Diab. mell.	I
12	K.	53	♂	Diab. mell.	T
13	B.	56	♂	Diab. mell.	T

MW

+ s

+ ♂M

1	Z.	60	♂	Claud. interm.
2	H.	63	♂	Claud. interm.
3	Z.	56	♂	Herzinfarkt
4	Sch.	59	♂	Herzinfarkt
5	H.	58	♂	Herzinfarkt
6	J.	53	♂	Herzinfarkt
7	R.	59	♂	Herzinfarkt
8	W.	57	♂	Herzinfarkt

MW

+ s

+ ♂M

I = Einstellung der Diabetiker mit Insulin

T = Einstellung der Diabetiker mit Tabletten

Gesamt - Lipide

Nr.	Name	nü.	1 1/2	3 1/2	+ 15'	+ 30'	+ 60'	+ 90'	+ 120'
1	St.	745	850	900	835	820	730	750	870
2	R.	790	876	943	753	753	740	793	780
3	H.	443	580	633	623	637	620	620	630
4	Sch.	783	850	997	773	817	817	727	707
5	H.	733	763	827	677	650	750	733	755
6	E.	700	780	865	680	720	800	735	820
7	Sch.	527	595	640	497	470	537	603	597
8	N.	650	740	760	710	683	693	690	670
9	E.	820	870	890	815	805	875	820	835
10	H.	717	840	870	823	823	817	810	853
MW		691	772	853	719	718	738	728	752
+ S		120	107	121	105	112	100	91	96
+ σ_M		58	54	58	55	55	31	29	30
1	N.	773	850	910	760	633	690	717	761
2	Sch.	753	800	877	820	820	887	870	883
3	Sp.	965	973	1040	997	900	980	997	953
4	b.	883	950	1023	1098	1040	1055	975	928
5	M.	905	925	995	908	878	903	888	905
6	K.	1310	1380	1445	1275	1190	1275	1293	1277
7	b.	1040	1073	1117	1010	945	913	957	953
8	w.	1020	1190	1255	1016	960	926	955	1040
9	L.	1070	1280	1285	1135	1035	1040	1073	1060
10	S.	1177	1257	1287	1255	1133	1140	1137	1190
11	M.	1010	1090	1170	1123	1080	1167	1100	1105
12	k.	1055	1115	1157	1260	1210	1210	1280	1280
13	b.	895	1065	1090	980	965	950	970	997
MW		987	1070	1124	1049	984	1010	1016	1025
+ S		147	167	154	156	152	153	146	149
+ σ_M		42	40	44	45	44	44	42	42
1	Z.	1200	1270	1320	1246	1257	1187	1205	1223
2	H.	1125	1223	1265	1257	1183	1117	1158	1190
3	Z.	1253	1360	1430	1350	1373	1356	1253	1276
4	Sch.	1050	1146	1196	1175	1090	1073	1045	1084
5	H.	1090	1155	1220	1150	1133	1110	1190	1173
6	J.	1017	1090	1160	1080	1066	1090	1115	1150
7	R.	927	1013	1063	993	971	970	990	945
8	w.	960	1027	1065	1010	983	986	980	996
MW		1078	1161	1215	1158	1152	1111	1117	1127
+ S		112	119	126	125	156	121	102 11	113
+ σ_M		39	42	44	44	48	42	36	40

gesamtes und freies Cholesterin

Nr.	Name	nü.	1 1/2	3 1/2	+ 15'	+ 30'	+ 60'	+ 90'	+ 120'
1	St.	212/76	215/77	218/69	220/70	215/71	210/69	219/74	222/76
2	R.	207/71	209/72	212/75	215/76	212/71	208/75	217/76	219/77
3	H.	163/53	168/63	170/64	159/60	160/62	164/61	170/64	162/62
4	Sch.	215/76	220/84	222/81	219/75	217/80	226/84	223/77	215/76
5	H.	195/69	193/63	207/74	196/75	194/79	194/75	201/77	205/81
6	E.	207/75	209/78	212/81	205/80	201/76	204/70	193/80	199/80
7	Sch.	170/63	175/61	180/59	187/61	170/67	175/74	181/72	176/84
8	N.	181/65	193/70	190/65	184/63	179/61	184/63	178/61	175/63
9	E.	230/87	226/84	235/91	227/85	233/81	226/80	219/75	224/74
10	H.	217/63	226/74	220/80	215/67	224/74	219/69	214/71	222/67
MW		200/70	203/73	207/74	203/71	200/72	192/72	202/73	202/74
± s		22/ 9	20/ 8	20/10	21/ 8	29/ 9	30/ 9	19/ 6	28/ 9
± σ _M		7/ 2	6/ 2	6/ 3	7/ 2	9/ 3	9/ 2	6/ 2	9/ 3
1	N.	219/52	218/53	215/55	211/50	212/54	213/54	217/53	210/50
2	Sch.	223/68	219/66	231/71	216/63	217/61	212/65	219/67	219/68
3	Sp.	248/79	257/83	251/84	255/89	254/87	239/84	242/81	245/85
4	B.	236/76	244/80	240/82	238/81	244/83	238/76	245/79	230/78
5	M.	229/71	227/74	235/81	226/76	217/69	215/74	217/68	220/80
6	K.	287/103	293/105	285/97	277/89	284/91	276/92	263/84	271/90
7	B.	247/86	242/81	250/91	253/87	248/81	266/87	243/81	242/80
8	W.	230/74	235/76	232/79	230/81	225/80	225/82	220/76	224/74
9	D.	252/84	248/82	256/80	255/85	240/81	235/76	241/79	238/76
10	S.	263/97	268/101	271/98	263/93	262/95	270/99	270/96	275/92
11	M.	244/80	237/81	235/77	232/75	229/70	230/72	234/74	230/71
12	K.	251/89	255/87	253/81	240/76	238/74	242/81	245/84	247/87
13	B.	205/63	217/71	222/70	217/76	207/68	210/72	214/68	208/71
MW		241/79	243/80	244/80	239/79	237/76	229/78	236/76	235/77
± s		22/13	21/13	18/11	19/11	21/11	27/12	17/11	20/11
± σ _M		6/ 4	6/ 4	5/ 3	5/ 3	6/ 3	8/ 3	5/ 3	6/ 5
1	Z.	267/92	273/96	275/95	268/87	255/81	259/87	260/82	255/89
2	H.	243/87	246/87	252/82	255/90	248/90	251/96	253/90	244/88
3	Z.	295/101	305/106	297/97	299/103	290/98	304/103	307/96	301/100
4	Sch.	242/84	245/86	239/78	237/78	240/82	248/83	233/76	239/75
5	H.	235/76	240/78	233/77	228/71	226/70	230/75	238/72	235/72
6	J.	227/72	242/83	248/87	242/82	239/76	235/70	240/81	240/83
7	R.	231/75	233/76	240/75	231/70	229/74	234/78	241/83	237/77
8	W.	250/87	246/84	258/88	257/83	251/80	246/76	244/77	249/81
MW		249/84	254/87	255/85	252/83	247/81	251/84	240/82	250/83
± s		21/ 9	23/ 9	21/ 8	21/10	20/ 9	23/11	42/ 7	21/ 8
± σ _M		7/ 3	8/ 3	7/ 2	8/ 3	7/ 3	8/ 4	15/ 2	7/ 2

Phospholipide

Nr.	Name	nü.	1 1/2	3 1/2	+ 15'	+ 30'	+ 60'	+ 90'	+ 120'
1	St.	189	197	197	185	190	194	200	195
2	R.	206	212	215	197	203	210	201	205
3	H.	176	177	187	156	168	175	175	168
4	Sch.	220	227	223	222	239	235	224	226
5	H.	207	194	207	189	190	192	195	199
6	E.	179	176	179	180	173	208	202	189
7	Sch.	199	205	195	198	184	184	199	193
8	N.	195	190	202	200	206	185	197	199
9	E.	187	190	196	190	205	201	185	192
10	H.	205	208	212	209	209	211	203	200
MW		196	198	201	193	197	200	198	197
+ s		31	17	13	18	20	17	13	14
+ σ_M		10	5	4	5	6	5	4	4
1	N.	175	183	187	153	148	148	149	160
2	Sch.	221	227	221	219	210	200	217	226
3	Sp.	239	237	234	239	232	222	213	207
4	B.	246	247	259	232	239	258	243	246
5	M.	243	240	253	256	239	235	212	224
6	K.	260	267	281	259	254	243	258	255
7	B.	242	246	240	229	235	251	239	235
8	W.	258	262	250	238	237	240	248	242
9	D.	259	256	258	253	228	222	236	230
10	S.	255	250	257	240	250	240	245	230
11	M.	259	242	243	233	224	227	229	224
12	K.	259	257	260	265	269	265	252	249
13	B.	250	259	247	231	229	215	227	223
MW		237	241	244	233	229	227	228	227
+ s		21	20	21	26	27	27	27	23
+ σ_M		6	6	6	7	8	8	8	6
1	Z.	286	292	295	282	275	270	290	287
2	H.	253	252	265	246	249	250	240	237
3	Z.	352	347	349	339	329	336	324	325
4	Sch.	248	250	251	253	246	242	229	238
5	H.	218	226	220	197	207	211	208	212
6	J.	225	230	231	216	220	223	211	216
7	R.	228	218	221	223	211	216	216	219
8	W.	237	246	250	242	245	248	239	242
MW		253	258	260	250	248	250	245	247
+ s		38	42	43	44	39	40	41	39
+ σ_M		13	15	15	15	14	14	14	13

Gesamt - Aceton

Nr.	Name	nü.	1 1/2	3 1/2	+ 15'	+ 30'	+ 60'	+ 90'	+ 120'
1	St.	2,51	2,31	3,28	2,90	1,92	2,90	4,06	2,00
2	R.	2,89	3,66	3,86	2,89	2,70	0,96	2,31	4,82
3	H.	3,47	3,66	4,06	2,50	3,28	3,48	4,25	4,44
4	Sch.	3,86	3,47	3,67	2,67	3,48	4,86	5,02	5,02
5	H.	3,32	3,08	3,50	2,89	1,73	2,89	3,50	3,89
6	E.	2,90	3,28	3,28	2,12	2,47	3,47	3,66	3,66
7	Sch.	2,88	3,28	3,08	2,70	3,09	3,48	3,67	3,48
8	N.	3,28	3,28	3,47	1,93	2,12	3,86	3,31	3,66
9	E.	4,82	5,02	5,53	4,24	4,05	5,57	7,34	4,76
10	H.	4,25	3,94	4,63	3,68	4,24	4,87	5,43	6,11
MW		3,42	3,50	3,84	2,85	2,91	3,63	4,26	4,19
± s		0,63	0,69	0,94	0,68	0,80	1,41	1,44	0,92
± σ _M		0,19	0,21	0,29	0,21	0,25	0,41	0,44	0,29
1	N.	4,44	4,24	4,83	3,92	3,65	3,46	4,04	4,63
2	Sch.	5,41	5,59	5,78	5,21	5,02	4,63	5,79	6,17
3	Sp.	4,63	4,83	4,83	3,28	3,86	3,47	4,83	5,59
4	B.	5,99	6,18	6,56	5,79	5,98	6,89	7,48	7,48
5	M.	4,43	4,82	5,22	3,86	3,86	4,44	4,82	5,02
6	K.	3,09	3,66	3,86	3,47	3,09	3,28	4,44	4,63
7	B.	3,86	4,05	4,25	3,48	3,28	3,47	4,83	4,64
8	W.	2,70	3,47	4,63	4,05	3,86	3,09	5,45	5,64
9	D.	4,05	4,83	4,44	5,21	4,25	4,82	5,22	5,50
10	S.	4,83	5,80	5,41	4,44	4,05	6,22	6,41	6,03
11	M.	3,47	3,86	3,86	3,67	3,09	3,09	4,44	4,83
12	K.	3,86	3,28	4,67	4,44	4,64	4,92	4,44	4,44
13	B.	3,86	3,66	4,63	2,90	2,89	4,06	3,46	3,86
MW		4,20	4,48	4,84	4,13	3,96	4,30	5,05	5,27
± s		0,87	0,90	0,73	0,82	0,83	1,5	1,0	0,91
± σ _M		0,25	0,26	0,21	0,23	0,24	0,34	0,29	0,26
1	Z.	1,35	1,93	1,93	1,35	1,35	2,31	2,50	2,90
2	H.	2,31	2,51	2,90	2,90	2,51	2,70	2,89	3,48
3	Z.	1,73	2,70	2,89	2,31	2,12	3,28	3,67	3,86
4	Sch.	3,28	3,28	3,67	3,28	1,74	2,12	2,12	3,09
5	H.	2,70	2,51	1,54	2,31	1,93	1,54	1,74	1,93
6	J.	2,70	2,90	3,28	3,47	3,29	3,09	2,67	3,28
7	R.	3,47	3,08	3,86	3,09	2,90	2,50	3,08	2,17
8	W.	3,28	3,48	3,66	3,48	2,51	2,51	2,89	2,89
MW		2,60	2,80	2,97	2,77	2,29	2,50	2,70	2,95
± s		0,76	0,49	0,84	0,74	0,63	0,53	0,59	0,64
± σ _M		0,27	0,17	0,29	0,26	0,22	0,19	0,21	0,22

Brenztraubensäure

Nr.	Name	nü.	1 1/2	3 1/2	+ 15'	+ 30'	+ 60'	+ 90'	+ 120'
1	St.	0,88	0,85	0,71	0,78	0,75	0,72	0,71	0,87
2	R.	0,60	0,64	0,57	0,58	0,52	0,67	0,54	0,65
3	H.	0,72	0,67	0,59	0,67	0,86	0,82	0,78	0,60
4	Sch.	0,62	0,79	0,65	0,61	0,54	0,31	0,50	0,45
5	H.	0,61	0,77	0,83	0,78	0,70	0,62	0,51	0,43
6	E.	0,80	0,70	0,63	0,74	0,73	0,63	0,88	0,70
7	Sch.	0,58	0,46	0,50	0,36	0,54	0,57	0,37	0,48
8	N.	0,54	0,76	0,97	0,83	1,03	0,76	0,82	0,81
9	E.	0,79	0,57	0,52	0,50	0,47	0,42	0,36	0,42
10	H.	0,56	0,51	0,51	0,50	0,38	0,35	0,62	0,35
MW		0,67	0,67	0,65	0,64	0,65	0,59	0,61	0,58
+ s		0,11	0,12	0,15	0,15	0,19	0,17	0,17	0,17
+ σ _M		0,03	0,03	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05
1	N.	0,96	0,86	0,84	0,67	0,79	0,72	0,79	0,88
2	Sch.	1,16	0,98	1,04	1,07	0,98	0,98	0,73	0,96
3	Sp.	0,90	0,84	0,76	0,53	0,45	0,63	0,55	0,53
4	B.	1,36	1,12	1,25	0,95	0,92	0,87	0,85	0,91
5	M.	1,14	1,05	1,14	0,87	0,63	0,61	0,76	0,81
6	K.	1,20	1,16	1,12	1,16	1,11	0,97	1,09	0,97
7	B.	0,96	0,72	0,82	0,49	0,52	0,59	0,57	0,70
8	W.	0,98	0,81	0,87	0,72	0,64	0,60	0,72	0,70
9	D.	1,23	1,03	1,17	0,98	1,06	1,10	1,03	1,05
10	S.	1,09	0,96	0,91	0,84	0,77	0,77	0,78	0,68
11	M.	1,26	1,18	1,18	1,07	1,05	0,98	0,97	1,03
12	K.	1,04	1,07	1,32	1,24	1,12	1,25	1,23	1,24
13	B.	1,18	1,13	1,16	1,03	0,86	0,91	0,83	0,75
MW		1,11	0,99	1,04	0,89	0,84	0,84	0,84	0,86
+ s		0,13	0,14	0,17	0,22	0,21	0,20	0,18	0,18
+ σ _M		0,37	0,04	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5
1	Z.	0,96	0,77	0,81	0,52	0,56	0,63	0,80	0,87
2	H.	1,12	1,05	0,98	0,97	0,62	0,65	0,72	0,66
3	Z.	1,38	1,39	1,15	0,95	1,04	1,00	0,98	1,14
4	Sch.	1,04	1,01	0,93	0,82	0,81	0,92	1,01	0,82
5	H.	0,99	1,03	0,89	0,85	0,77	0,42	0,55	0,45
6	J.	0,89	0,75	0,72	0,78	0,55	0,48	0,62	0,70
7	R.	0,63	0,70	0,65	0,58	0,52	0,47	0,42	0,63
8	W.	0,91	0,93	0,87	0,91	0,75	0,78	0,62	0,60
MW		0,98	0,95	0,88	0,80	0,70	0,67	0,72	0,73
+ s		0,21	0,22	0,15	0,16	0,17	0,21	0,20	0,20
+ σ _M		0,07	0,07	0,05	0,05	0,06	0,07	0,07	0,07

Milchsäure

Nr.	Name	nü.	1 1/2	3 1/2	+ 15'	+ 30'	+ 60'	+ 90'	+ 120'
1	St.	14,0	18,4	10,4	9,6	3,6	8,0	6,0	10,4
2	R.	15,6	12,8	12,4	11,2	10,6	7,2	12,4	14,0
3	H.	12,0	7,2	6,4	8,8	10,8	9,7	12,0	5,2
4	Sch.	12,8	7,2	5,4	4,2	3,5	4,2	6,5	5,0
5	H.	18,4	18,0	9,5	7,8	6,0	9,0	8,4	5,0
6	E.	15,4	10,2	4,5	5,0	3,8	6,6	7,4	6,0
7	Sch.	10,4	10,8	7,2	6,4	3,2	5,8	4,4	1,6
8	N.	10,8	12,8	8,8	14,0	9,6	5,0	3,2	9,2
9	E.	11,6	13,3	10,0	9,4	7,1	6,3	5,6	4,6
10	H.	14,4	6,2	7,4	7,4	8,0	5,4	8,0	6,2
MW		13,5	11,7	8,2	8,4	6,6	6,7	7,4	7,0
± s		2,5	4,2	2,4	2,8	3,0	1,8	3,0	3,1
± σ _M		0,8	1,3	0,7	0,9	0,9	0,5	0,9	1,0
1	N.	24,0	22,0	22,4	9,6	15,2	16,0	15,2	17,2
2	Sch.	35,0	36,0	29,2	21,6	26,0	19,2	26,0	21,2
3	Sp.	28,8	28,4	27,4	21,2	18,4	16,8	18,0	17,6
4	B.	29,0	27,4	22,0	16,1	17,5	19,5	14,3	17,5
5	M.	26,3	20,7	22,5	15,4	12,5	11,1	15,0	12,0
6	K.	28,5	17,4	19,5	24,2	20,5	20,3	18,6	19,3
7	B.	21,6	20,8	22,0	10,4	12,8	12,8	11,6	8,4
8	W.	20,6	19,8	19,4	14,0	8,8	8,4	10,8	10,3
9	D.	23,2	19,2	24,0	20,8	14,6	15,2	18,4	16,5
10	S.	23,2	18,2	19,6	20,4	15,2	12,4	13,6	13,6
11	M.	24,4	19,6	18,0	17,2	16,0	14,0	13,4	18,6
12	K.	23,6	20,6	26,0	20,4	17,6	19,4	19,0	19,4
13	B.	23,6	24,0	20,4	16,8	14,0	15,7	14,7	14,1
MW		25,5	22,6	22,5	17,5	16,1	15,5	16,1	15,8
± s		3,6	5,1	3,5	4,2	4,0	3,5	3,8	3,6
± σ _M		1,3	1,5	0,9	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0
1	Z.	17,4	15,2	14,3	16,0	10,4	14,1	15,9	14,4
2	H.	20,5	17,4	16,8	17,5	10,8	8,4	11,3	8,8
3	Z.	22,8	21,7	19,2	18,0	16,0	16,8	15,3	18,5
4	Sch.	20,0	19,8	17,5	14,3	15,0	16,3	19,3	18,7
5	H.	18,6	17,4	15,4	14,0	11,0	8,5	9,3	8,9
6	J.	16,5	12,5	13,0	12,6	9,7	8,5	10,4	13,0
7	R.	14,8	12,3	11,3	10,3	9,4	9,2	7,4	10,8
8	W.	22,9	21,5	20,6	18,4	15,0	12,3	11,4	10,5
MW		19,2	17,2	16,0	15,1	12,2	11,8	12,5	13,0
± s		2,8	3,6	3,2	2,8	2,6	3,6	3,9	3,8
± σ _M		1,0	1,3	1,1	1,0	0,9	1,2	1,4	1,3

Blutzucker

Nr.	Name	nü.	1	1/2	3	1/2	+ 15'	+ 30'	+ 60'	+ 90'	+ 120'
1	St.	87	89	82	75	74	71	69	74		
2	R.	92	87	85	87	84	76	75	74		
3	H.	89	84	82	91	84	77	80	83		
4	Sch.	92	87	81	93	85	85	81	83		
5	H.	105	107	98	95	87	93	86	85		
6	E.	95	89	84	91	89	84	76	78		
7	Sch.	78	76	84	75	74	72	78	76		
8	N.	105	109	102	100	105	84	97	98		
9	E.	79	75	71	68	65	65	61	63		
10	H.	84	87	79	75	78	87	92	84		
MW		91	89	85	85	83	79	80	80		
+ s		9	11	9	10	11	8	10	9		
+ σ_M		2	3	2	3	3	2	3	2		
1	N.	134	117	109	101	83	81	97	112		
2	Sch.	147	140	153	147	135	112	108	123		
3	Sp.	128	130	112	98	95	93	90	104		
4	B.	142	150	138	121	158	156	143	140		
5	M.	156	158	140	128	163	160	151	174		
6	K.	131	119	120	127	116	110	119	135		
7	b.	112	127	119	110	105	117	116	121		
8	W.	131	125	122	127	119	123	140	148		
9	D.	109	97	95	92	89	103	101	95		
10	S.	117	115	124	95	107	111	120	118		
11	M.	123	116	112	96	95	107	111	120		
12	K.	116	109	87	104	98	96	92	94		
13	B.	124	114	131	115	122	119	116	132		
MW		128	124	120	112	114	114	116	124		
+ s		13	16	17	16	24	21	19	21		
+ σ_M		4	5	5	5	7	6	5	6		
1	Z.	109	96	95	92	89	87	81	92		
2	H.	89	87	76	81	85	72	75	77		
3	Z.	114	93	90	95	70	83	80	86		
4	Sch.	94	89	82	74	75	90	92	97		
5	H.	98	95	96	92	90	93	87	84		
6	J.	118	111	115	110	103	99	107	104		
7	R.	107	104	101	98	95	94	89	93		
8	W.	117	112	93	105	92	90	95	87		
MW		106	98	94	93	87	89	88	90		
+ s		10	9	11	11	10	8	10	8		
+ σ_M		3	3	4	4	3	2	3	3		

Mittelwertskurven (Abweichungen vom Nüchternwert in mg%)

- 41 -

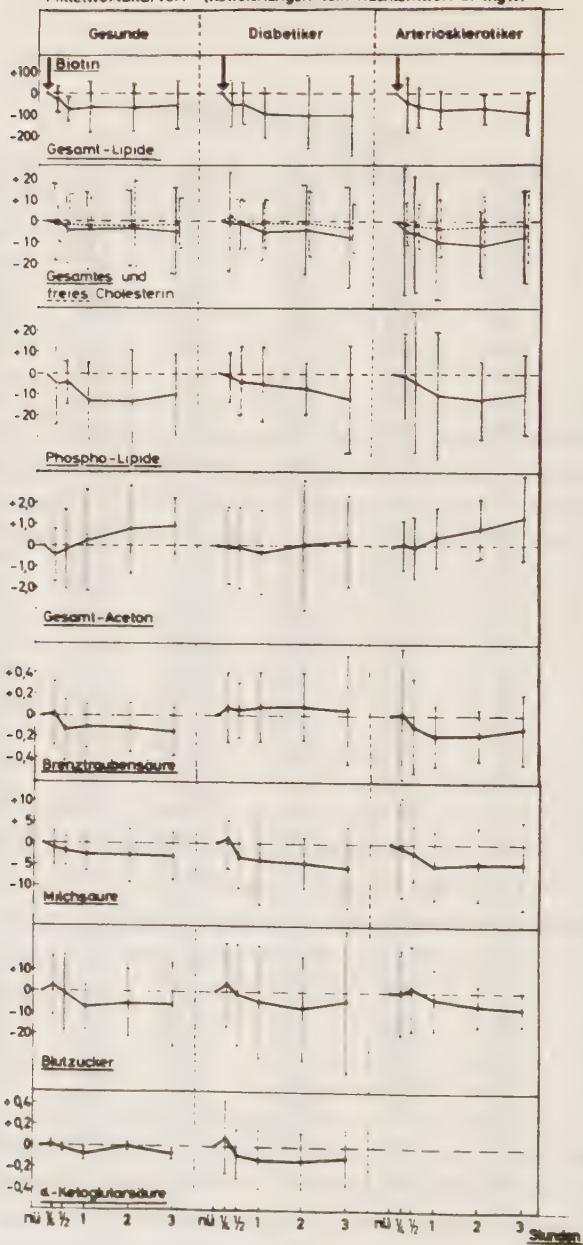


Abb. 2 Mittelwertskurven der Versuchsreihe A

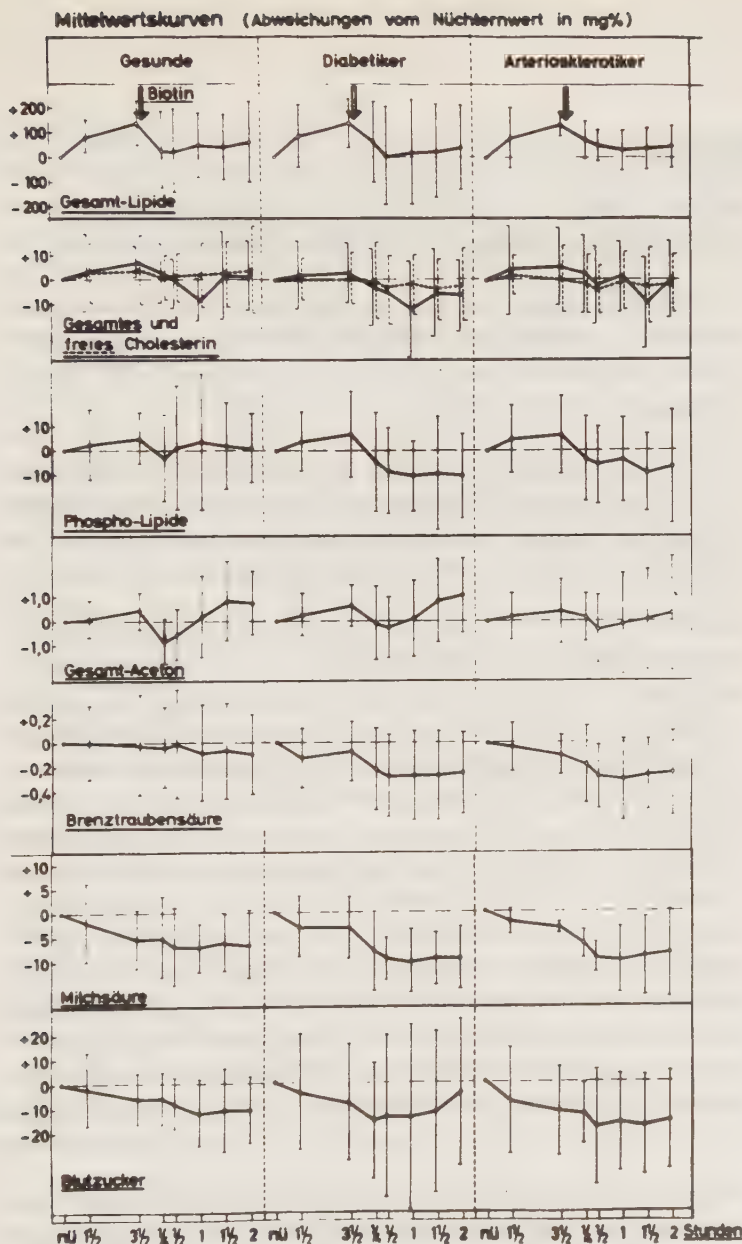


Abb. 3 Mittelwertskurven der Versuchsreihe B

IV. Ergebnisse

1. Das Verhalten der Lipide und Stoffwechselzwischenprodukte des Blutes nach Biotininjektion

Die Veränderungen der Lipide und Stoffwechselzwischenprodukte im Blut nach Injektion von 20 mg Biotin bei den Probanden der Versuchsreihe A sind auf Abb. 2 zu erkennen.

Die Kurven ergaben sich aus den errechneten Mittelwerten der einzelnen Gruppen. Die jeweiligen Nüchternwerte wurden gleich Null gesetzt und die Abweichungen im Laufe des Versuchs dazu ermittelt und eingetragen.

Dabei fällt für die Gesamt-Lipide eine eindeutige Verminderung in allen drei Gruppen auf, die sofort nach Biotingabe einsetzt. Bei den Gesunden wird die stärkste Abnahme im Durchschnitt 30 Minuten nach der Injektion mit - 88 mg% erreicht. Die Werte steigen dann wieder leicht an, liegen jedoch bei Versuchsende noch 53 mg% unter dem Nüchternwert. Die Einzelkurven dieser Patienten verhalten sich bis auf eine Ausnahme ähnlich; Proband Nr. 5, ein 47 Jahre alter Mann, zeigt zunächst noch einen Anstieg der Gesamt-Lipide um 10 mg% und nach 60 Minuten eine Senkung um 50 mg%. Die stärkste Verminderung der Gesamt-Lipid-konzentration beobachteten wir bei einer 27-jährigen Frau. Hier ergab sich eine Senkung von 183 mg% nach 60 Minuten; am Ende des Versuchs liegt der Wert noch 127 mg% unter dem Nüchternwert.

Der geringfügig andere, im Prinzip jedoch gleiche Verlauf bei den Diabetikern im Vergleich zu den Gesunden erklärt sich aus der Tatsache, daß ein Patient dieser Gruppe, ein 50-jähriger Mann mit einer starken blutfettvermehrung, anders als die übrigen Patienten reagiert. Seine Gesamt-Lipide im Blut erhöhen sich nach 15 Minuten

um 53 mg% und sinken erst nach 30 Minuten beträchtlich um 263 mg% ab. Dadurch bleiben die Mittelwerte des Kollektivs nach 15 und 30 Minuten mit - 57 mg% bzw. - 54 mg% auf der gleichen Höhe und vermindern sich erst nach 60 Minuten auf - 96 mg%.

Beim Vergleich der Nüchternwerte dieser Gruppe muß man jedoch zwischen normlipämischen und hyperlipämischen Diabetikern unterscheiden. Auch die Versuchsergebnisse rechtfertigen diese Unterteilung: Während die Werte der normlipämischen Patienten sich in den gleichen Größenordnungen wie die der Gesunden bewegen, weisen die Patienten mit einer Blutfettvermehrung wesentlich ausgeprägtere Veränderungen auf. Die Lipide der fünf letztgenannten Probanden liegen nach 60 Minuten bereits 119 mg% und nach 180 Minuten 154 mg% niedriger.

Bei den Arteriosklerotikern, die sämtlich eine Hyperlipidämie hatten, sahen wir ein konstant zunehmendes Absinken der Werte im Verlauf des Versuchs bis auf - 91 mg% nach 3 Stunden. Dieses Ergebnis liegt annähernd in der gleichen Größenordnung wie bei den Gesunden und Diabetikern ohne Blutfettvermehrung.

Die Mittelwertskurven des Gesamt-Cholesterins weisen nach Biotingabe lediglich bei den Arteriosklerotikern Veränderungen auf. Hier fallen die Gesamt-Cholesterinwerte bis 2 Stunden nach Biotingabe um 11 mg% ab. Das freie Cholesterin bleibt praktisch unbeeinflusst. Bei den anderen Gruppen konnten keine nennenswerten Veränderungen des Blut-Cholesterins nachgewiesen werden.

Die Phosphatid-Mittelwerte verlaufen in allen drei Gruppen fast parallel mit den Gesamt-Lipiden. Bei den Gesunden und Arteriosklerotikern wird der stärkste Abfall mit - 12 mg% bzw. - 13 mg% nach 2 Stunden erreicht; bei den Diabetikern ebenfalls mit - 12 mg%, aber erst nach 3 Stunden.

Vergleicht man die Mittelwertskurven des Gesamt-Acetons, der Brenztraubensäure und der Milchsäure für die drei Probanden-Gruppen, so fällt ein Unterschied zwischen den Gesunden und Arteriosklerotikern einerseits, sowie den Diabetikern andererseits auf. Die "Nicht-Diabetiker" zeigen einen deutlichen Anstieg des Gesamt-Acetons über den Ausgangswert hinaus an (+ 0,91 mg% bzw. + 1,34 mg%), den die Diabetiker vermissen lassen. Ihre Werte entfernen sich kaum von der Nulllinie (nach 3 Stunden + 0,23 mg%). Die Diabetiker-Kurve der Brenztraubensäure verhält sich fast spiegelbildlich zu der Kurve der Gesunden und Arteriosklerotiker. Während die Brenztraubensäure bei den "Nicht-Diabetikern" nach 30 Minuten abfällt (- 0,16 mg% bzw. - 0,19 mg%), steigt sie bei den Diabetikern an, wenngleich der Anstieg auch geringer ausfällt (+ 0,07 mg%). Bei den Milchsäurewerten der "Nicht-Diabetiker" sieht man einen kontinuierlichen Abfall, die Mittelwerte der Diabetiker aber nehmen zunächst noch zu und erst nach 30 Minuten wieder ab.

Betrachtet man die Blutzucker-Kurven, so erkennt man die gleiche Gruppierung: Das Biotin bewirkt zunächst bei allen drei Gruppen eine geringgradige Erhöhung, deren Maximum nach 15 Minuten bereits überschritten ist; es folgt ein stetiger Abfall unter den Ausgangswert. Nur bei den Diabetikern ist zum Schluß nochmals ein leichter Anstieg zu verzeichnen.

Auch bei der alpha-Ketoglutar-säure unterscheiden sich die Diabetiker von den Stoffwechselgesunden. Die Mittelwertskurve der Gesunden entfernt sich nur minimal von der Nulllinie; die Diabetiker zeigen zunächst wieder, parallel der Blutzucker-Kurve, einen Anstieg nach 15 Minuten um 0,008 mg% und anschließend einen Abfall von 0,124 mg% unter den Ausgangswert (60 Minuten nach Biotingabe).

2. Das Verhalten der Lipide und Stoffwechselzwischenprodukte im Blut nach Fettbelastung und Biotininjektion

Bei dieser zweiten Versuchsserie wurde den Probanden, wie schon erwähnt, Biotin erst 3 1/2 Stunden nach einer oralen Fettbelastung injiziert.

Dementsprechend (siehe Abb. 3) steigen die Lipidkonzentrationen und parallel dazu das Gesamt-Cholesterin, die Phospholipide und das Gesamt-Aceton bis zu dem zu erwartenden Lipidmaximum nach 3 1/2 Stunden stetig an, während gleichzeitig bei allen Probanden die Brenztraubensäure, die Milchsäure und der Blutzucker abfallen, wenn auch bei den einzelnen Gruppen in unterschiedlichem Ausmaß. Bei den Lipiden ergibt sich in allen drei Gruppen die gleiche Erhöhung: Um 142 mg% bei den Gesunden, 137 mg% bei den Diabetikern und Arteriosklerotikern. Sofort im Anschluß an die Biotingabe setzt bei allen Probanden eine Verminderung ein, die jedoch bei den Arteriosklerotikern schwächer ausfällt (104 mg%) als bei den Gesunden (115 mg%) und den Diabetikern (134 mg%). Den stärksten Abfall weisen somit die Diabetiker auf, wobei die Reaktion am deutlichsten wieder bei den Diabetikern mit Hyperlipidämie ausfällt. Im Einzelfall beträgt die stärkste Verringerung 307 mg% bei einem 54-jährigen Mann 60 Minuten nach biotininjektion.

Diesem Abfall der Blutfette auf die Biotinapplikation hin verhalten sich die anderen Blutbestandteile weitgehend ähnlich.

Bei dem Gesamt-Cholesterin sind die Ausmaße der Erniedrigung zwar bei allen drei Gruppen fast gleich, die Arteriosklerotiker zeigen aber einen langsameren Abfall; sie erreichen das Minimum von - 11 mg% erst nach 1 1/2 Stunden, die Gesunden und Diabetiker jedoch schon nach einer Stunde.

Hinsichtlich der Phospholipide sieht man eine Ähnlichkeit bei den Diabetikern und Arteriosklerotikern:

Einem Anstieg auf 7 mg% nach 3 1/2 Stunden folgt eine Verminderung um 11 mg% bzw. 12 mg% unter den Ausgangswert. Die Gesunden weisen hier nur geringe Veränderungen auf.

Das schon angedeutete anscheinend trägere Reaktionsvermögen der Arteriosklerotiker im Vergleich zu den Gesunden und Diabetikern kommt besonders deutlich bei den Versuchsergebnissen des Gesamt-Acetons zum Ausdruck. Die Vermehrung bei den Gesunden nach der Fettbelastung macht 0,42 mg% nach 3 1/2 Stunden aus; die stärkste Erniedrigung findet sich 15 Minuten nach Biotingabe mit - 0,57 mg%, was einer Abnahme von 0,99 mg% entspricht. Der jetzt erneut einsetzende Anstieg erreicht nach 90 Minuten einen Wert von 0,84 mg%. Bei den Diabetikern fällt die Zunahme nach der Fettgabe mit 0,64 mg% etwas höher aus. Der Abfall auf Biotin hin beträgt nach 30 Minuten 0,84 mg%. Der Endwert von + 1,07 mg% ist der höchste aller drei Gruppen. Demgegenüber weisen die Arteriosklerotiker auf die Fettzufuhr hin eine mittlere Zunahme des Gesamt-Acetons von nur 0,37 mg% auf; die Verminderung nach Biotin liegt nach 30 Minuten bei - 0,68 mg% und der Endwert nur 0,35 mg% über dem Ausgangswert.

Durch die z. T. gegensätzlichen Tendenzen der einzelnen Probanden bei den Gesunden verläuft die Mittelwertskurve der Brenztraubensäure sehr flach und entfernt sich kaum von der Nulllinie. Eindeutige Veränderungen dagegen zeigen die Diabetiker und Arteriosklerotiker mit einer Konzentrationsabnahme, die sich auf die Biotingabe hin nochmals verstärkt. Die Größenordnungen bei diesen Gruppen differieren mit - 0,27 mg% bzw. - 0,31 mg% nicht auffällig voneinander.

Bei der Milchsäure ist kein Unterschied von Bedeutung zwischen den Gesunden und den Diabetikern sowie den Arteriosklerotikern zu finden. Bei allen sinken die Spiegel nach der Fettgabe und nochmals nach der Biotinzufuhr.

V. Diskussion

Überblickt man die hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse, so läßt sich daraus folgern, daß die intravenöse Applikation von Biotin beim Menschen bestimmte humorale Reaktionen im Bereich des Kohlenhydrat-, Fett- und Intermediärstoffwechsels auslöst. Diese Reaktionen lassen sich sowohl im Nüchternzustand als auch während einer alimentären Hyperlipidämie nach einmaliger Fettzufuhr nachweisen.

Beim nüchternen Menschen bewirkt Biotin eine Senkung der Gesamt-Lipide, der Phospho-Lipide und in geringem Umfang auch des Cholesterins. Während die Aceton-Körper direkt nach Versuchsbeginn ebenfalls abnehmen, tritt nach 15 Minuten bereits wieder eine Zunahme des Acetons in Erscheinung. Diese biochemische Veränderung dürfte am ehesten Ausdruck einer Steigerung des Fettumsatzes im Sinne einer vermehrten β -Oxydation sein.

Im Bereich des Kohlenhydratstoffwechsels sind die Veränderungen gekennzeichnet durch eine Abnahme der Glukose, der Brenztraubensäure, der Milchsäure und der alpha-Ketoglutarinsäure. Sie verlaufen zeitlich genau parallel mit der Abnahme der Gesamt-Lipide und Zunahme der Aceton-Körper.

Wird das Biotin bei Probanden mit einer alimentären Hyperlipidämie gegeben, so verlaufen die humoralen Reaktionen im Prinzip gleich denen beim nüchternen Menschen. Die Gesamt-Lipide, das Cholesterin und die Phospho-Lipide sinken nach 15 - 30 Minuten auf die Nüchternwerte ab und bleiben ungefähr auf diesem Niveau. Die Aceton-Körper fallen zunächst unter den Ausgangswert und steigen nach 30 - 60 Minuten wieder stark an.

Analog verhalten sich die Substrate des Kohlenhydrat-

stoffwechsels. Die Brenztraubensäure, der Blutzucker und die Milchsäure, die während der zunehmenden Blutfetterhöhung bereits leicht abgefallen waren, erfahren nach der Biotingabe eine nochmalige Verminderung im Blut.

Man muß annehmen, daß es sich hierbei um Reaktionen handelt, die ihrem Ursprung nach auf bestimmte durch Biotin erzeugte metabolische Vorgänge im intermediären Stoffwechsel zurückgehen.

Wir wissen bereits aufgrund zahlreicher in vitro-Versuche, daß Biotin im Rahmen von enzymatischen Vorgängen bei Carboxylierungen und Decarboxylierungen eine Rolle spielt. Lardy u. Mitarbeiter (46) zeigten mit Hilfe von markiertem Kohlenstoff, daß Zellen von *Lactobazillus arabinosus* in Gegenwart von Biotin CO_2 in Asparaginsäure einbauen. Des weiteren wiesen sie eine Synthese von Adenin, Guanin, Arginin, Zitronensäure und CaCO_3 durch Biotinkatalyse nach. Lynen u. Mitarbeiter (60) isolierten ein biotinhaltiges Enzym, welches die Fixierung von CO_2 in Carbonsäure bzw. die Abspaltung von CO_2 aus Dicarbonsäure zu katalysieren vermag. Bekannt ist weiterhin die Umwandlung von Brenztraubensäure in Oxalacetat (84). Außerdem ist eine Biotinwirksamkeit bei der Fettsäuresynthese in vitro nachgewiesen worden (95).

Bezüglich der Wirkung von Biotin auf den Fettsäuren-Katabolismus ist bekannt, daß es besonders in den Abbau der Methyl-verzweigten Fettsäuren sowie solchen mit ungeradzahligen C-Atomen eingreift. Bei dieser Form von Fettsäuren ist der normale Weg der β -Oxydation nicht möglich; das bei der Spaltung dieser Fettsäuren schließlich entstehende Propionyl-Coenzym A wird unter Mitwirkung eines Biotinenzyms durch Carboxylierung in Methyl-Malonyl-Coenzym A verwandelt. Dieses Derivat einer C_4 -Dicarbonsäure kann zu Bernsteinsäure isomerisiert werden.

Im Falle der Methyl-Verzweigung entsteht beim Abbau ein tertiärer Alkohol, der nicht mehr zur Ketoverbindung dehydriert werden kann. Ein weiterer Abbau analog des normalen Weges ist also nicht mehr möglich. Einen Ausweg schafft erst wieder die Carboxylierung der ungesättigten Verbindung vermittelt eines Biotin-aktivierten Kohlendioxyds. Über Hydroxymethylglutarsäure kann es in übliche Stoffwechselreaktionen übergehen.

Eine erst in den letzten Jahren gefundene Form einer Carboxylierung besteht in einer Anlagerung des Kohlendioxyds an Acetyl-Coenzym A; die dadurch bewirkte Umwandlung zu Malonyl-Coenzym A dürfte auch wieder über das aktivierte Carboxyl geschehen. Das Malonyl-Coenzym A, das über eine besonders aktive CH_2 -Gruppe verfügt, reagiert leicht mit Acetyl-Coenzym A oder höheren aktivierten Fettsäuren, wobei unter CO_2 -Abspaltung die β -Ketosaure entsteht (59).

Immer unter der Annahme, daß Veränderungen in der Zusammensetzung der Blutbestandteile Ausdruck von Stoffwechselvorgängen des Organismus sind, ist somit aufgrund der hier nachgewiesenen humoralen Veränderungen an drei Möglichkeiten eines Biotin-Wirkungsmechanismus beim Menschen zu denken, soweit diese aus biochemischen Reaktionen abgeleitet werden können.

1. Angriffspunkt im Fettstoffwechsel

Wegen der deutlichen Senkung der Gesamt-Lipide im Serum nach der Biotingabe muß ein verstärkter Fettsäuren-Katabolismus angenommen werden. Das dadurch vermehrte Angebot von Acetat-Bruchstücken hat einen gesteigerten Verbrauch von Oxalacetat (aus Pyruvat und Lactat) zur Folge; dies jedoch setzt einen normalen Kohlenhydratumsatz mit ausreichendem Angebot von Glukose bzw. eine vermehrte Glykolyse voraus.

Die Abnahme der Brenztraubensäure, Milchsäure und Glukose im Blut wäre der Ausdruck dieser Reaktionen.

Ein gewisses Gleichgewicht zwischen diesen beiden Vorgängen ist aber wohl nur kurze Zeit möglich. Da der Fettsäurenabbau sehr stark anläuft, reicht die Oxalacetatbildung nicht mehr aus. Die nach einer Stunde beginnende und stetig zunehmende Hyperketonämie findet ihre Erklärung somit in dem Überangebot der aktivierten Essigsäure. Man stimmt heute darin überein, daß es stets dann zur vermehrten Bildung von Ketonkörpern kommt, wenn ein Überschuß an Acetyl-Coenzym A dadurch entsteht, daß die für die Einschleusung in den Zitronensäurezyklus notwendige Oxalessigsäure in ausreichendem Maße fehlt. Diese überwiegende aktivierte Essigsäure wird dann in die Ketonkörper umgewandelt.

2. Angriffspunkt im Kohlenhydratstoffwechsel

Entsprechend der Abnahme von Brenztraubensäure, Milchsäure und Glukose im Blut dürfte es zu einer vermehrten Bildung von Oxalacetat kommen. Diese Annahme wird durch die Belastungsversuche noch wahrscheinlicher: Hier wird durch die alimentäre Zufuhr von Fett eine Hyperketonämie induziert. Wie aus der Verminderung der Brenztraubensäure, der Milchsäure und der Glukose unter diesen Bedingungen ersichtlich ist (siehe Abb. 3), erfolgt die Beseitigung der Acetatbruchstücke also normalerweise auch ohne Biotin durch Einschleusung in den Zitronensäurezyklus vermittelt vermehrter Oxalacetatbildung. Biotin verstärkt offenbar diesen letzten Prozess noch durch zusätzliche Oxalacetatbildung. Denn sofort nach der Biotininjektion erfahren die Acetonkörper eine Senkung unter die Ausgangswerte, d. h. die gesteigerte Oxalacetatbildung fängt initial die Hyperketonämie auf, obwohl der Fettsäuren-Umsatz sicher erhöht ist, da die alimentär erhöhten Lipide ebenso eine sofortige Abnahme

aufweisen. Sekundär, d. h. 4 1/2 Stunden nach der Fett- bzw. eine Stunde nach der Biotingabe überwiegt wieder die Acetatbildung, und es resultiert eine Hyperketonämie.

3. Angriffspunkt im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Die schon länger bekannte Umwandlung des Pyruvats zu Oxalacetat (Wood-Werkmann-Reaktion) ließ sich neuerdings durch in vitro-Versuche bestätigen. Lynen konnte mittels eines biotinhaltigen Enzyms eine direkte Anlagerung von aktivierter Kohlensäure an Pyruvat nachweisen (60).

Steigerwald u. Böhle (83) zeigten kürzlich, daß Biotingabe beim Menschen unter anderem zu einem Ansteigen des Oxalacetats bei gleichzeitiger Verminderung der Brenztraubensäure im Serum führt.

Wie sich aus dem bisher Gesagten somit ergibt, ist eine Wirkung des Biotins auf beide Sparten des Stoffwechsels am wahrscheinlichsten. Dieser doppelte Angriffspunkt wäre also

- a) vermehrte Oxalacetatbildung aus Brenztraubensäure, Milchsäure und Glukose
- b) vermehrte Acetatbildung durch Fettsäurenkatabolismus.

Es muß jedoch eine differierende Wirkungsintensität und -dauer angenommen werden. Dadurch, daß initial die Oxalacetatbildung aus Brenztraubensäure-Milchsäure überwiegt gegenüber der Acetatbildung aus dem Fettsäurenabbau, kommt es anfangs zu der Senkung der Ketonkörper im Serum. Im Laufe des Versuchs, also ca. 1 Stunde nach Biotingabe, klingt die vermehrte Oxalacetatbildung wieder ab. Das bedeutet, es fallen jetzt mehr Acetat-Bruchstücke an als zur Kondensation mit Oxalessigsäure für die Einschleusung in den Zitronensäurezyklus benötigt werden.

Die Folge ist die Umwandlung der Acetat-Bruchstücke in die Acetonkörper, die vermehrt im Blut erscheinen.

Da alle Versuche jedoch nicht nur bei Stoffwechselgesunden, sondern auch bei Diabetikern und Arteriosklerotikern durchgeführt wurden, müssen noch die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erwähnt werden.

Dabei erkennt man, daß die Arteriosklerotiker und Diabetiker verglichen mit den Stoffwechselgesunden in den Nüchtern- als auch in den Fettbelastungsversuchen im Prinzip ähnliche Reaktionen zeigen. Eine Ausnahme bilden lediglich bei den Nüchternversuchen die Diabetiker insofern, als die Brenztraubensäure sich hier nicht vermindert, sondern sogar noch leicht ansteigt und die Hyperketonämie nur schwach ausgeprägt ist.

Die Erklärung hierfür könnte darin gesucht werden, daß der Umwandlungsmechanismus von Pyruvat in Oxalacetat bei den Diabetikern gestört ist und offensichtlich auch durch Biotin nicht in Gang gebracht werden kann. Im Widerspruch dazu steht jedoch die eher schwachere Ketonkörperzunahme; man würde eigentlich einen ausgeprägteren Anstieg als bei den anderen Gruppen erwarten. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß das Ausgangsniveau der Brenztraubensäure und der Ketonkörper bei den Diabetikern höher liegt als bei den anderen beiden Gruppen. Ob das von Bedeutung für die Biotinwirkung ist, muß zunächst offen bleiben.

Insgesamt ergibt sich aber aus der Tatsache, daß alle drei Gruppen annähernd gleichartig reagieren, daß die Stoffwechselstörungen der Diabetiker und Arteriosklerotiker mit und ohne Hyperlipidämie nichts mit der physiologischen Biotinwirkung zu tun haben. Dementsprechend beeinflußt Biotin den Fett- und Kohlenhydratstoff-

wechsel nur in soweit, als es dies auch bei Stoffwechsel-
gesunden tut.

Die Frage, in wie weit sich aus diesen beobachtungen the-
rapeutische Konsequenzen ergeben, muß offen bleiben. Al-
lerdings scheint die Annahme berechtigt, daß im Rahmen
von Langzeitversuchen eine Senkung erhöhter Blutlipid-,
Brenztraubensaure- sowie Milchsäurewerte, wie sie nicht
selten bei Arteriosklerotikern und Diabetikern mit Hy-
perlipidämie beobachtet werden, durch Biotingaben er-
zielt werden kann.

VI. Zusammenfassung

Von dem Wirkstoff Biotin ist schon lange aufgrund von in vitro-Versuchen und Tierexperimenten bekannt, daß er bestimmte Wirkungen im Kohlenhydrat-, Fett- und Intermediärstoffwechsel entfaltet, wovon am besten Carboxylierungen und Decarboxylierungen sowie Katalysen bei der Fettsaurensynthese bzw. dem Fettsaurenabbau bekannt sind.

Um zu versuchen, etwas über den Mechanismus des Biotins im menschlichen Stoffwechsel herauszufinden, wurden zwei Reihen von Experimenten durchgeführt:

1. Biotinbelastung bei nüchternen Menschen (8 Stoffwechselgesunde, 12 Diabetiker z. T. mit Hyperlipidämie, 8 Arteriosklerotiker sämtlich mit Hyperlipidämie)
2. Biotinbelastung beim Menschen während einer alimentären Hyperlipidämie (10 Stoffwechselgesunde, 13 Diabetiker z. T. mit Hyperlipidämie, 8 Arteriosklerotiker sämtlich mit Hyperlipidämie)

Dazu wurden folgende Blutbestandteile analysiert:

1. Gesamt-Lipide
2. Phospholipide
3. Cholesterin (Gesamt- und freies)
4. Gesamt-Aceton
5. Brenztraubensäure
6. Milchsäure
7. blutzucker
8. alpha-Ketoglutar Säure

Hierbei zeigte sich, daß - im Prinzip bei beiden Reihen und in allen Gruppen gleich - nach Biotingabe ein Absinken der Gesamt-Lipide, Phospholipide und des Cholesterins sowie ein Ansteigen des Gesamt-Acetons, nachdem es initial ebenfalls abgesunken war, stattfand. Desgleichen nahmen

auch die Brenztraubensäure, Milchsäure, der Blutzucker und die alpha-Ketoglutarsäure ab.

Es wird daraus der Schluß abgeleitet, daß diese humoralen Reaktionen Ausdruck bestimmter metabolischer Vorgänge im intermediären Stoffwechsel des Menschen sind. Am ehesten ist dabei an einen doppelten Angriffspunkt zu denken:

1. Eine vermehrte Oxalacetatbildung aus Brenztraubensäure, Milchsäure und Glukose,
2. vermehrte Acetatbildung durch Fettsaurenkatabolismus.

VII. Literaturverzeichnis

- 1 Abderhalden, E., Mouriquand, G.
"Vitamine und Vitamintherapie"
H. Huber, Bern, 87 (1948)
- 2 Allen, R. J. L.
"Estimation of Phosphorus"
Biochem. J. 30, 858 (1940)
- 3 Allison, F. E., Hoover, S. R., Burk, D.
"A Respiration Coenzyme"
Science 78, 217 (1933)
- 4 Axelrod, A. E., Hofmann, K.
"The Inactivation of Biotin by hydrochloric Acid"
J. Biol. Chem. 187 (1950)
- 5 Batemann
zitiert nach Gerloff, J.
"Biotin"
Pharmazie 5:7, 311 - 315 (1950)
- 6 Baxter, K. M., Quastel, J. H.
"The Enzymatic Breakdown of d-Biotin in vitro"
J. Biol. Chem. 201 (1953)
- 7 Berger, H.
"Die Biotinausscheidung im Harn bei hautgesunden
und hautkranken Kindern"
Intern. Zeitschr. für Vitaminforschung 22, 2 (1950)
- 8 Best, C. H., Lucas, C. C., Patterson, J. M., Ridout, J. H.
"The Influence of Biotin upon the Relative Lipotropic
Effects of Choline and Inositol"
Biochem. J. 40 (1946)
- 9 Bloor, W. R.
"Oxidative determination of Phospholipid (Lecithin,
Cephalin) in blood and tissues"
J. Biol. Chem. 82, 273 (1929)
- 10 Boas, M. H.
"Effect of Desiccation upon nutritive properties of
egg-white"
Biochem. J. 21, 712 (1927)
- 11 Böhle, E., Steigerwald, H.
"Untersuchungen über den intermediären Fettstoff-
wechsel bei der Arteriosklerose"
Klin. W. 39, 11 (1961)
- 12 Böhle, E., Steigerwald, H., Karytsiotis, J.
"Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel
bei Arteriosklerosekranken unter Berücksichtigung
konstitutioneller Gesichtspunkte"
Verh. Deutsch. Ges. inn. Med. 64 (1958)

- 13 Böhle, E., Schrade, W.
"Über latente Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels
bei nichtdiabetischen Arteriosklerotikern"
Münch. med. Wschr. 102, 565 (1960)
- 14 Burk, D., Winzler, R. J.
"Heat-labile, Avidin-uncombinable, species-specific
and other Vitamers of Biotin"
Science 97, 57 (1943)
- 15 Copping, A. M.
"The effect of "Bios" on the Growth and Metabolism of
certain yeasts"
Biochem. J., 23, 1050 (1921)
- 16 Curran, G. L.
"Cholesterol and fatty Acid Synthesis in Biotin
deficient Rats"
Proc. Soc. Exp. Biol. 75 (1950)
- 17 Dalgliesh, C. E.
"Biotin and Tryptophan Metabolism in the Rat"
Biochem. J. 60 (1955)
- 18 Decker, K.
"Die aktivierte Essigsäure"
Ferd. Enke-Verlag, Stuttgart (1959)
- 19 Eastcott, E. V.
"Wildiers' Bios
The isolation and identification of "Bios I" "
J. physic. chem. 32, 1094 (1928)
- 20 Engfeldt, N. O.
"Beitrag zur Kenntnis der Biochemie der Acetonkörper"
Lund (1920)
- 21 Feldott, G., Lardy, H. A.
"Metabolic Functions of Biotin"
J. Biol. Chem. 192 (1951)
- 22 Fenton, P. F., Cowgill, G. R., Stone, M. A.
"The Nutrition of the Mouse"
J. Nutrition 42 (1950)
- 23 Fischer, J. E.
"Metabolism of β -Methyl- C_5 Fatty Acids by Mitochondria
of Rat Liver: Effect of Biotin Nutriture"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88 (1955)
- 24 Fraenkel-Conrat, J., Fraenkel-Conrat, H.
"Metabolic Fate of Biotin and of Avidin-Biotin
Complex upon parenteral Administration"
Biochem. et Biophysica Acta 8 (1952)
- 25 Fulmer, E. J., Duecker, W. W., Nelson, V. E.
"The multiple Nature of Bios"
J. Amer. Chem. Soc. 46, 723 (1924)
- 26 Gautier, P., Gautier, A., Thelin, F.
"Dermatite seborrhoide et Biotine"
Rev. intern. Vitam. 28 1/2 (1957)

- 27 Gavin, G., McHenry, E. W.
"The Effects of Biotin upon Fat Synthesis and Metabolism"
J. Biol. Chem. 141 (1941)
- 28 Gerloff, J.
"Biotin"
Pharmazie 5:7, 311 - 315 (1950)
- 29 Gibson, D. M., Titchener, E. B., Wakil, S. J.
"Requirement for bicarbonate in fatty Acid Synthesis"
133rd Meeting Am. Chem. Soc., San Francisco (1958)
- 30 Gram, M. R., Okey, R.
"Incorporation of Acetate-2-C¹⁴ into Liver and Carcase Lipids and Cholesterol in Biotin-Deficient Rats"
J. Nutrit. 64 (1958)
- 31 Gram, M. R.
"Metabolism of Biotin-deficient rat: Oxydation of Acetate-2-C¹⁴ and incorporation into hepatic lipids, Cholesterol and glycogen"
Fed. Proc. 16, 387 (1957)
- 32 Grüssner, A., Bourquin, J. P., Schnider, O.
"Versuche zur Synthese von B-Biotin"
Helvet. chim. Acta 28, 517 (1945)
- 33 György, P. Z.
"Rachitis und andere Avitaminosen"
Zeitschr. ärztl. Fortbildung 28, 377; 417 (1931)
- 34 Hagedorn, H. C., Jensen, B. N.
"Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferri-Cyanid"
Biochem. Zeitschr. 135, 46 (1923)
"Die Ferricyanid-Methode zur Blutzuckerbestimmung"
biochem. Zeitschr. 137, 92 (1923)
- 35 Harris, S. A., Wolf, D. E., Mazingo, R., Folkers, K.
"Synthetic-biotin"
Science N. Y. 97, 447 (1943)
- 36 Himes, R. H., Young, D. L., Ringelmann, E., Lynen, F.
"V. Further studies on B-Methyl-crotonyl CoA-Carboxylase - The biochemical Function of Biotin"
Biochem. Zeitschr. 337 (1963)
- 37 Hofmann, K.
"VI. The total Synthesis of dl-Oxybiotin - Furan and Tetrahydrofuran Derivatives"
Amer. Chem. 67 (1945)
- 38 Hofmann, K., Axelrod, A. E.
"Microbiological Activity of the Guanido Analogues of Biotin and Oxybiotin"
J. Biol. Chem. 187 (1950)
- 39 Jacobsohn, G. M., Corley, R. C.
"Formation of cholesterol in liver slices from biotin deficient rats"
Fed. Proc. 16, 200 (1957)

- 40 Jutton, D. R., Parsons, H. T.
"Effects of dietary carbohydrates on utilization
of biotin in rats"
Fed. Proc. 16, 389 (1957)
- 41 Kennedy
zitiert nach Berger, H.
"Die Biotinausscheidung im Harn bei hautgesunden
und hautkranken Kindern"
Intern. Zeitschr. für Vitaminforschung 22, 2 (1950)
- 42 Kirk, J. E.
"The Effect in Biotin Administration on the Skin
Lipid Secretion"
Urolog. cutan. Rev. 54:5 (1950)
- 43 Kissling, W.
"Klinische Erfahrungen mit innerlichen und intra-
muskulären Biotingaben"
Derm. Wschr. 51 (1951)
- 44 Kögl, F., Tönnis, B.
"Über das Bios-Problem
Darstellung von krystallisiertem Biotin aus Eigelb"
Z. physiolog. Chemie 242 (1936)
- 45 Kögl, F., von Hasselt, E.
"Über das Vorkommen von Biotin im tierischen
Organismus"
Z. physiolog. Chemie 243, 189 (1936)
- 46 Lardy, H. A., Peanasky, R.
"Metabolic Functions of Biotin"
Physiol. Rev. 33 (1953)
- 47 Lardy, H. A., Potter, R. L., Elvehjem, C. A.
"The role of Biotin in Bicarbonate Utilization by
Bacteria"
J. Biol. Chem. 169, 451 (1947)
- 48 Launer, H. F., Fraenkel-Conrat, H.
"The Avidin - Biotin Equilibrium"
J. Biol. Chem. 193 (1951)
- 49 Lease, J. G., Parsons, H. T.
"Extraction of factor curative of Dermatitis in Rats
due to egg-white"
J. Biol. Chem. 105, 1 (1934)
- 50 Lehrer, W. P., Wiese, A. C., Moore, P. R.
"Biotin Deficiency in Suckling Pigs"
J. Nutrit. 47 (1952)
- 51 Lichstein, H. C.
"Functions of Biotin in Enzyme Systems"
Vit. Hormans 9 (1951)
- 52 Lichstein, H. C.
"Further studies on the Biotin Coenzyme"
J. Bact. 60, 4 (1950)
- 53 Lichstein, H. C.
"The Probable Existence of a Coenzyme Form of Biotin"
J. Biol. Chem. 177 (1949)

- 54 Lichstein, H. C.
"Bound Biotin in oxalacetic Carboxylase preparations"
Fed. Proc. 16 (1957)
- 55 Lichstein, H. C.
"Bound Biotin in oxalacetic Carboxylase preparations"
Arch. biochem. 71 (1957)
- 56 Lichstein, H. C.
"The Presence of bound Biotin in purified Preparations of oxalacetic Carboxylase"
J. Biol. Chem. 212 (1955)
- 57 Liebig, J. von
"Sur la Fermentation et la Source de la Force Musculaire"
Ann. chim. phys. 4. Serie 23, 5 (1871)
- 58 Lucas, G. H. W.
"The Fractionation of Bios and comparison of Bios with Vitamins B and C"
J. Physic. Chem. 28, 1180 (1924)
- 59 Lynen, F., Decker, K.
"Das Coenzym A und seine biologischen Funktionen"
Ergebn. Physiol. 49, 327 (1957)
- 60 Lynen, F.
"Die biochemische Funktion des Biotins"
Angew. Chemie 71, 481 (1959)
- 61 Lynen, F., Tada, M.
"Die biochemischen Grundlagen der Polyacetat-Regel"
Angew. Chemie 73, 513 (1961)
- 62 McHenry, E. W., Gavin, G.
"The Effect of Biotin upon Synthesis of Lipids in Rats"
J. Biol. Chem. 140 (1941)
- 63 Miller, W. L., Eastcott, E. V., Maconachie
"Wildciers' Bios: The Fructionation of Bios from Yeast"
J. Amer. Chem. Soc. 55, 1502 (1933)
- 64 Okey, R.
"Biotin and Avidin intake and Liver Cholesterol"
J. Biol. Chem. 165, 383 (1946)
- 65 Okey, R., Pencharz, R., Lepkovsky, S.
"Sex Hormonal Effects in incipient Biotin Dificiency"
Am. J. Physiol. 161 (1950)
- 66 Okey, R., Pencharz, R., Lepkovsky, S., Vernon, E. R.
"Dietary Constituents which may influence the use of Food Cholesterol"
J. Nutrition 44 (1951)
- 67 Parsons, H. T., Lease, J. G., Kelly, E.
"Interrelationship between dietary egg-white and requirement for protective factor in cure of nutritive disorder due to egg-white"
Biochem. J. 31, 424 (1937)

- 68 Pasteur, L.
"Memoire sur la Fermentation Alcoolique"
Ann. chim. phys. 3. Serie 58, 325 (1860)
- 69 Ffleuerer, G., Dose, K.
"Eine enzymatische Bestimmung der L (+) Milchsäure
mit Milchsäuredehydrogenase"
Biochem. Z. 326, 436 (1955)
- 70 Posnanskaya, A. A.
"The Effect of Biotin deficiency on induced rise
of Activity of the Tryptophane - peroxydase-System
in Rat Liver"
Biochimija 23 (1958)
- 71 Rhoads, C. P., Abels, J. C.
"Administration of eggwhite and Avidin concentrates
to patients with cancer"
J. Am. Med. Assoc. 121, 1261 (1943)
- 71a Rogers, L. L., Shive, W.
"Biochemical Transformations as Determined by competitive analogue - metabolite growth inhibitions
VI. Prevention of biotin synthesis by 2 Oxy-4-imidazolidine caproic acid"
J. Biol. Chem. 169, 57 (1947)
- 72 Ricceri, G.
"Sulla partecipazione della biotina alla biosintesi
della basi piriniche"
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 34, 118 (1958)
- 73 Rossi, C. R., Rossi, C. S., Rossi, F.
"Sulla formazione degli Acil-coenzima nel fegato
di ratti in avitaminosi da biotina"
Lo Sperimentale 107, 4 (1957)
- 74 Rudolph, W.
"Biotine und Antibiotine"
Arztl. Forschung Jg. 2, 23
- 75 Schaeffer, H. J., Bhargava, P. S.
"Studies on the Mechanism of Biotin Action"
J. Pharmac. Sciences 51, 11 (1962)
- 76 Schmitt-Thomé, J., Augustin, H.
"Über eine titrimetrische Mikrobestimmung des Cholesterins mit Hilfe der Blutkörperchenhämolyse
und ihre Anwendung auf Serum"
- 77 Schrade, W., Becker, G., Böhle, E.
"Das Krankheitsbild der idiopathischen Hyperlipidämie"
Dt. Arch. für klin. Med. 201 (1954)
- 78 Scott, D.
"Clinical Biotin Deficiency" ("egg-white injury")
Acta med. scand. 162 (1958)
- 79 Sebrell, W. H. jr., Harris, R. S.
"The Vitamins"
Academic Press Inc. Publishers, N. Y. (1954)

- 80 Semenza, G., Menard, D., Bettex-Galland, M.
"Oxalacetat-Carboxylase und Biotin"
Helv. physiol. Acta 16, c 81 (1958)
- 81 Seubert, W., Greull, G., Lynen, F.
"Die Synthese der Fettsäuren mit gereinigten Enzymen
des Fettsäuren-Zyklus"
Angew. Chem. 69, 359 (1957)
- 82 Shive, W., Rogers, L. L.
"Involvement of biotin in the Biosynthesis of
oxalacetic and alpha-Ketoglutaric acids"
J. Biol. Chem. 169, 453 (1947)
- 83 Steinerwald, H., Böhle, E.
"On the influence of biotin upon the intermediate
Metabolism"
Drugs Affecting Lipid Metabolism 483
- 84 Stokes, J. L., Larsen, A., Guinness, M.
J. Biol. Chem. 167, 613 (1947)
- 85 Svejcar, J., Homolka, J.
"Experimental Experiences with Biotin in Babies"
Annales Paediatrici Saperatum Vol. 174, 3 (1950)
- 86 Sydenstricker, V. P., Singal, S. A., Briggs, A. P.,
de vaughan, N. M., Harris, J.
"Observations on "egg-white injury" - in man and
its cure with Biotin concentrate
J. N. A. A., 118, 1199 (1942)
- 87 Terroine, Th., Rombauts, F.
"Contrôle Vitaminique du Métabolisme Azoté Role
de la biotin"
Arch. Sci. Phys. 6 (1952)
- 88 Terroine, Th., Rombauts, P.
"Le Contrôle du Métabolisme Protidique par la Biotine"
Arch. Sci. Phys. 7 (1953)
- 89 Terroine, Th.
"Teneur en Biotine de Divers Tissus du Rat dans
la Phase Mortelle de la Carence"
Arch. Sci. Phys. 10 (1956)
- 90 Thomas, R. W., Fертerson, W. H.
"The Enzymatic Degradation of soluble Bound Biotin"
J. Biol. Chem. 210 (1954)
- 91 del Vecchio, A., Orenco, A.
"Azione della Biotina Sulla Colesterolesterasi in vitro"
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 29 (1953)
- 92 Du Vignaud, V., Hofmann, K., Melville, D. B.
"Structure of Biotin"
J. Am. Chem. Soc. 64, 188 (1942)
- 93 Waite, M., Wakil, S. J.
"Studies on the Mechanism of Action of Acetyl
Coenzyme A Carboxylase -
II. On the Mechanism of Action Enzyme-bound Biotin "
J. Biol. Chem. 238, 1 (1963)

- 94 Wakil, S. J., Waite, M.
"On the Mechanism of Action of Enzyme-Bound Biotin"
Biochem. and Biophys. Res. Comm. 9, 1 (1962)
- 95 Wakil, S. J., Titchener, E. B., Gibson, D. M.
"Evidence for the Participation of Biotin in the
Enzymic Synthesis of the Fatty Acids"
Biochim. Biophys. Acta 29 (1958)
- 96 Wallenfels, K., Christian, W.
unveröffentlicht
- 97 Warburg, O.
"Wasserstoffübertragende Fermente"
Werner Saenger, Berlin (1948)
- 98 Warburg, O., Christian, W.
"Optischer Nachweis der Hydrierung und Dehydrierung
des Pyridins im Gärungs-CO-Ferment"
Biochem. Z., 286, 81 (1937)
- 99 Wessmann, G. E., Werkmann, C. H.
"Biotin in the Assimilation of Heavy Carbon in
Oxalacetate"
Arch. Biochem. 26:2, Apr. (1950)
- 100 Wildiers, E.
Cellule 18, 313 (1901)
- 101 Williams, R. H.
New-Engl. J. Med. 228, 247 (1943)
- 102 Woessner, J. F. jr., Bachhawat, B. K., Coon, M. J.
"Enzymatic activation of carbon dioxids
II. Roll of Biotin in the Carboxylation of
β-hydroxyisovaleryl-Co A"
J. Biol. Chem. 233 (1958)
- 103 Wood, H. G., Lochmüller, H., Riepertinger, Ch., Lynen, F.
"Transcarboxylase -
IV. Functions of Biotin and the Structure and Properties
of the Carboxylacet Enzyme"
Biochem. Z. 337 (1963)
- 104 Woodruff, A. W.
"The Absorption of oleic Acid from the Intestine of
Rats Deficient of Folic Acid and Biotin"
Brit. J. Exp. Path. 31 (1950)
- 105 Woodruff, A. W.
"The Absorption of Olive Oil from the Intestine in
Rats deprived of Pteroylglutamic Acid, Biotin and
Pyridoxin"
Brit. J. Exp. Path. 33 (1952)

Herrn Professor Dr. med. W. Schrade, dem ich für die Überlassung des Themas zu danken habe, der aber die Vollendung der Arbeit nicht mehr erleben konnte, möchte ich hier in Verehrung gedenken.

Herrn Privatdozent Dr. med. E. Böhle, der die Arbeit von Herrn Professor Schrade weiterführt, sage ich für die wertvolle Unterstützung und seinen sehr geschätzten Rat meinen besonderen Dank.

- - - - -

Lebenslauf

Ich wurde am 20. 12. 1930 als Sohn des Dr. med. Max Schirmer und seiner Ehefrau Margarete, geb. Wentz, in Kassel geboren. Dort besuchte ich von 1937 bis 1941 die Volksschule und anschließend die Oberschule mit Unterbrechung bis zur Reifeprüfung im Frühjahr 1951; durch die Kriegsverhältnisse bedingt war ich vorübergehend von 1943 bis 1949 Schüler des Realgymnasiums in Bad Wildungen.

Im Sommersemester 1951 begann ich das Medizinstudium an der Universität Frankfurt am Main, wo ich 1953 die ärztliche Vorprüfung bestand und das klinische Studium mit dem Staatsexamen am 11. 4. 1957 beendete.

Meine Ausbildung als Medizinalassistent erhielt ich an der Universitätsklinik Frankfurt am Main (Innere Medizin, Kinderheilkunde, Gynäkologie und Geburtshilfe) sowie am Städtischen Krankenhaus Offenbach/M. (Chirurgie). Seit Juni 1959 bin ich als Assistenzarzt an der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt am Main tätig.

Gunn Klamm

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Prof. Dr. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. Schrade	
Prof. Dr. Gebauer	
Prof. Dr. Fischer	
Prof. Dr. Heinz	
Prof. Dr. Christ	
Prof. Dr. Gänsslen	
Prof. Dr. Altmann	
Prof. Dr. Radenbach	
Prof. Dr. Martin	
Prof. Dr. Jürgens	
Prof. Dr. Hauss	
Prof. Dr. Amelung	Naturheilkunde
Prof. Dr. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. Ungeheuer	
Prof. Dr. Kühne	
Prof. Dr. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. Lauche	
Prof. Dr. Kalau	
Prof. Dr. Lennert	
Prof. Dr. Krücke	
Prof. Dr. Starck	Anatomie
Prof. Dr. Ortmann	
Prof. Dr. Naujoks	Gynäkologie u. Geburtshilfe
Prof. Dr. Schwenzer	
Prof. Dr. Cramer	
Prof. Dr. Heller	
Prof. Dr. de Rudder	Pädiatrie
Prof. Dr. Weisse	
Prof. Dr. Hövels	
Prof. Dr. Gans	Dermatologie
Prof. Dr. Steigleder	
Prof. Dr. Thiel	Augenheilkunde
Prof. Dr. Hollwich	

Prof. Dr. Becker	HNO-Heilkunde
Prof. Dr. Boenninghaus	
Prof. Dr. Rajewsky	Medizinische Strahlenkunde
Prof. Dr. Strnad	
Prof. Dr. Zutt	Psychiatrie
Prof. Dr. Jantz	
Prof. Dr. Leonhard	
Prof. Dr. Wiethold	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. von Reckow	Zahnheilkunde
Prof. Dr. Schlossberger	Hygiene
Prof. Dr. Betke	Arbeits- und Sozialhygiene
Prof. Dr. Schmith	Gesundheitsfürsorge
Prof. Dr. Holtz	Pharmakologie
Prof. Dr. Schürmann	
Prof. Dr. Czerny	Physik
Prof. Dr. Madelung	
Prof. Dr. Weitz	Chemie
Prof. Dr. Wieland	
Prof. Dr. Giersberg	Zoologie
Prof. Dr. Montfort	botanik
Prof. Dr. Kramp	Genetik
Prof. Dr. Wezler	Physiologie
Prof. Dr. Felix	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Roka	

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Untersuchungen über den Einfluß von Biotin auf den Fett-, Kohlenhydrat- und Intermediärstoffwechsel bei Gesunden, Diabetikern und Arteriosklerotikern" in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Prof. Dr. F. Hoff mit Unterstützung durch Prof. Dr. W. Schrade und Privatdozent Dr. E. Böhle ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, 1965

Gunn Klein

